

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号
特表2023-509798
(P2023-509798A)

(43)公表日 令和5年3月9日(2023.3.9)

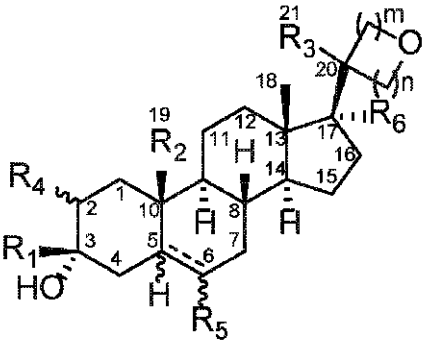
(51)国際特許分類		F I		テーマコード (参考)	
C 0 7 J	17/00 (2006.01)	C 0 7 J	17/00	C S P	4 C 0 8 6
C 0 7 J	43/00 (2006.01)	C 0 7 J	43/00		4 C 0 9 1
A 6 1 K	31/58 (2006.01)	A 6 1 K	31/58		
A 6 1 P	25/20 (2006.01)	A 6 1 P	25/20		
A 6 1 P	25/24 (2006.01)	A 6 1 P	25/24		
		審査請求	未請求	予備審査請求	未請求 (全112頁) 最終頁に続く
(21)出願番号	特願2022-542380(P2022-542380)				
(86)(22)出願日	令和3年1月12日(2021.1.12)				
(85)翻訳文提出日	令和4年8月10日(2022.8.10)				
(86)国際出願番号	PCT/US2021/013112				
(87)国際公開番号	WO2021/142477				
(87)国際公開日	令和3年7月15日(2021.7.15)				
(31)優先権主張番号	62/959,977				
(32)優先日	令和2年1月12日(2020.1.12)				
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)				
(81)指定国・地域	AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA, RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,A T,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR ,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC, 最終頁に続く				
(71)出願人	521491174 ブリー バイオサイエンシーズ, インコーポレイテッド アメリカ合衆国 ノースカロライナ 27701, ダーラム, コーコラン ストリート 110, ウィーク ワン シティ センター, ユニット 05-130				
(74)代理人	100079108 弁理士 稲葉 良幸				
(74)代理人	100109346 弁理士 大貫 敏史				
(74)代理人	100117189 弁理士 江口 昭彦				
(74)代理人	100134120 弁理士 内藤 和彦				
					最終頁に続く

(54)【発明の名称】 ニューロアクティブステロイド、及びニューロアクティブステロイドを含む医薬組成物

(57)【要約】

本開示の発明は、新規構造のニューロアクティブステロイド（NAS）に対するものである。本発明は、ニューロアクティブステロイド（NAS）及びその塩を含む医薬組成物に対するものでもある。その医薬組成物は、うつ病、双極性障害、認知症、ハンチントン病、パーキンソン病などのような、GABAの調節に関連するCNS病態またはCNS疾患を予防及び／または治療するのに使用できる。本発明はさらに、治療の必要な対象におけるCNS障害を治療する方法に対するものである。

【化1】



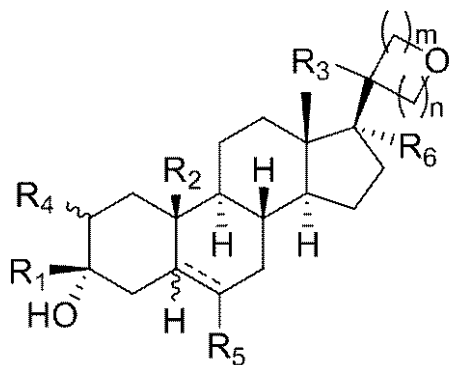
(1)

FIG. 1

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

下記の式 (1) によるニューロアクティブステロイド (NAS)、
【化 1】



(1)

10

その異性体の 1 つ以上、その重水素標識バリエーション、またはこれらを組み合わせたものであって、

式中、

R₁ が、H、D、置換もしくは非置換の C₁ - C₁₀ アルキル、C₁ - C₅ 重水素化アルキル、置換もしくは非置換の C₂ - C₁₀ アルケニル、置換もしくは非置換の C₂ - C₁₀ アルキニル、置換もしくは非置換の C₃ - C₁₀ シクロアルキル、置換もしくは非置換の C₃ - C₁₀ シクロアルケニル、置換もしくは非置換の C₃ - C₁₀ ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換の C₃ - C₁₀ ヘテロシクロアルケニル、置換もしくは非置換のアリール、または置換もしくは非置換のヘテロアリールであり、

20

R₂、R₄ 及び R₅ がそれぞれ独立して、H、ハロゲン、-CN、置換もしくは非置換の C₁ - C₁₀ アルキル、置換もしくは非置換の C₂ - C₁₀ アルケニル、置換もしくは非置換の C₂ - C₁₀ アルキニル、置換もしくは非置換の C₃ - C₁₀ シクロアルキル、置換もしくは非置換の C₃ - C₁₀ シクロアルケニル、置換もしくは非置換の C₃ - C₁₀ ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換の C₃ - C₁₀ ヘテロシクロアルケニル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、またはこれらを組み合わせたものであり、

30

R₃ が、H、D、ハロゲン、-CN、置換もしくは非置換の C₁ - C₁₀ アルキル、-CD₃、置換もしくは非置換の C₂ - C₁₀ アルケニル、置換もしくは非置換の C₂ - C₁₀ アルキニル、置換もしくは非置換の C₃ - C₁₀ シクロアルキル、置換もしくは非置換の C₃ - C₁₀ シクロアルケニル、置換もしくは非置換の C₃ - C₁₀ ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換の C₃ - C₁₀ ヘテロシクロアルケニル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、またはこれらを組み合わせたものであり、

R₆ が、H または D であり、

m 及び n がそれぞれ独立して、0、1、2 または 3 であり、ただし、m 及び n の少なくとも 1 つが、0 でないことを条件とする前記ニューロアクティブステロイド、その異性体の 1 つ以上、その重水素標識バリエーション、またはこれらを組み合わせたもの。

40

【請求項 2】

前記 R₁、R₂、R₃、R₄ 及び R₅ の少なくとも 1 つが、C₁ - C₁₀ ハロアルキルであり、前記ハロゲンが、1 つ以上の Cl、F、Br または I である、請求項 1 に記載のニューロアクティブステロイド。

【請求項 3】

前記 R₁、R₂、R₃、R₄ 及び R₅ の少なくとも 1 つが、置換もしくは非置換の C₃ - C₁₀ シクロアルキル、置換もしくは非置換の C₃ - C₁₀ シクロアルケニル、置換もしくは非置換の C₃ - C₁₀ ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換の C₃ - C₁₀ ヘテロシクロアルケニル、置換もしくは非置換のアリール、または置換もしくは非置換の

50

ヘテロアリールである、請求項 1 または 2 に記載のニューロアクティブステロイド。

【請求項 4】

R_1 が、H または C 1 - C 5 アルキルである、請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載のニューロアクティブステロイド。

【請求項 5】

R_1 が、H である、請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載のニューロアクティブステロイド。

【請求項 6】

R_1 が、メチルまたはエチルである、請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載のニューロアクティブステロイド。

10

【請求項 7】

R_1 が、メチルである、請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載のニューロアクティブステロイド。

【請求項 8】

R_2 が、H または C 1 - C 5 アルキルである、請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載のニューロアクティブステロイド。

【請求項 9】

R_2 が、H である、請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載のニューロアクティブステロイド。

【請求項 10】

20

R_2 が、メチルまたはエチルである、請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載のニューロアクティブステロイド。

【請求項 11】

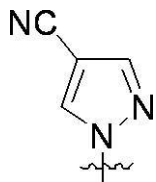
R_2 が、メチルである、請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載のニューロアクティブステロイド。

【請求項 12】

R_3 が、H、-D、-CH₃、-CD₃、-CN、置換または非置換のシクロプロピル、置換または非置換の C 1 - C 10 ハロアルキル、置換または非置換の C 3 - C 10 ヘテロシクロアルキル、置換または非置換の C 3 - C 10 ヘテロシクロアルケニル、置換または非置換のアリール、置換または非置換のヘテロアリール、-X、

30

【化 2】



であり、

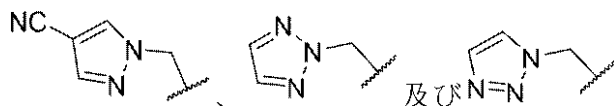
X が、Cl、F、Br 及び I からなる群から選択されている、請求項 1 ~ 11 のいずれか 1 項に記載のニューロアクティブステロイド。

40

【請求項 13】

R_3 が、H、-D、F、-CH₃、-CD₃、-CH₂-シクロプロピル、-CH₂OH、-COOH、-CH₂CN、-CH₂F、-CHF₂、-CH₂CF₃、-C≡CH、-シクロプロピル、-CN、

【化 3】



からなる群から選択されている、請求項 1 ~ 12 のいずれか 1 項に記載のニューロアクテ

50

イブステロイド。

【請求項 14】

R_3 が、H、D、F、 $-CH_3$ 、 $-CD_3$ 及び $-CN$ である、請求項 1～13 のいずれか 1 項に記載のニューロアクティブステロイド。

【請求項 15】

R_4 が、H、または置換もしくは非置換の C1-C5 アルキルである、請求項 1～14 のいずれか 1 項に記載のニューロアクティブステロイド。

【請求項 16】

R_4 が、H である、請求項 1～14 のいずれか 1 項に記載のニューロアクティブステロイド。

10

【請求項 17】

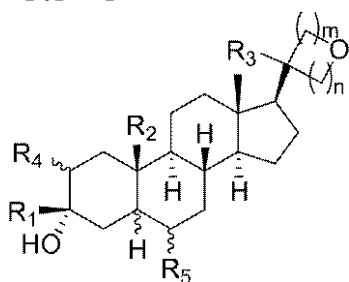
R_5 が、H、または置換もしくは非置換の C1-C5 アルキルである、請求項 1～16 のいずれか 1 項に記載のニューロアクティブステロイド。

【請求項 18】

R_5 が、H である、請求項 1～17 のいずれか 1 項に記載のニューロアクティブステロイド。

【請求項 19】

【化 4】

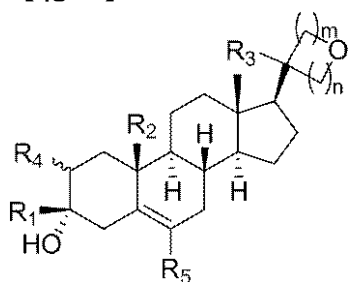


20

である、請求項 1～18 のいずれか 1 項に記載のニューロアクティブステロイド。

【請求項 20】

【化 5】



30

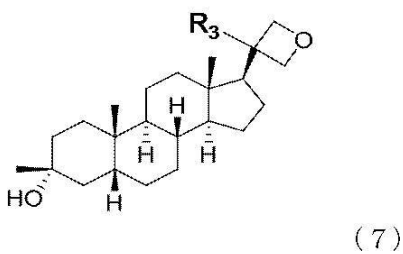
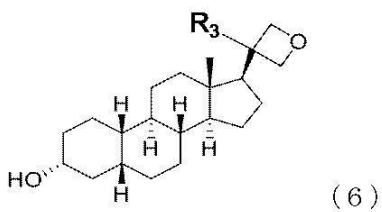
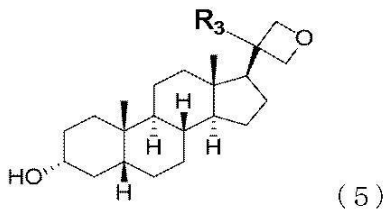
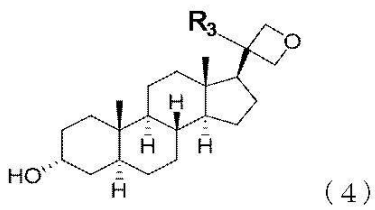
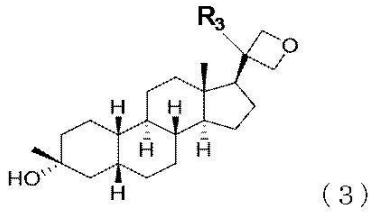
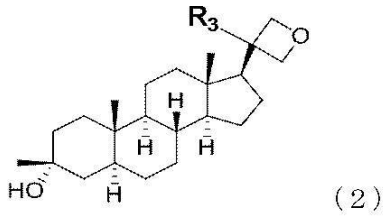
である、請求項 1～18 のいずれか 1 項に記載のニューロアクティブステロイド。

【請求項 21】

40

50

【化 6】



その異性体の1つ以上、またはこれらを組み合わせたものである、請求項1に記載のニューロアクティブステロイド。

【請求項22】

前記 R_3 が、 H 、 $-D$ 、 $-CH_3$ 、 $-CD_3$ 、 $-CN$ 、置換もしくは非置換のシクロプロパニル、置換もしくは非置換の $C1-C10$ ハロアルキル、置換もしくは非置換の $C3-C10$ ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換の $C3-C10$ ヘテロシクロアルケニル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、 $-X$ 、または

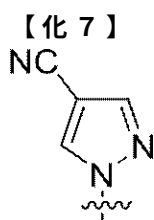
10

20

30

40

50



であり、

前記 X が、C l、F、B r または I である、請求項 2 1 に記載のニューロアクティブステロイド。

10

【請求項 2 3】

前記 C 1 - C 1 0 ハロアルキルが、- C X H₂、- C X₂ H、- C X₃、- C H₂ C X H₂、- C H₂ C X₂ H または - C H₂ C X₃ であり、X が、C l、F、B r、I である、請求項 2 2 に記載のニューロアクティブステロイド。

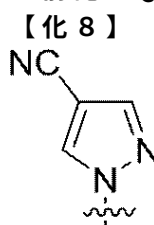
【請求項 2 4】

前記 C 1 - C 1 0 ハロアルキルが、- C F H₂、- C F₂ H、- C F₃、- C H₂ C F H₂、- C H₂ C F₂ H または - C H₂ C F₃ である、請求項 2 3 に記載のニューロアクティブステロイド。

【請求項 2 5】

前記 R₃ が、

20



である、請求項 2 1 に記載のニューロアクティブステロイド。

【請求項 2 6】

前記 R₃ が、H、D、F、- C H₃、- C D₃ 及び - C N である、請求項 2 1 に記載のニューロアクティブステロイド。

30

【請求項 2 7】

請求項 1 ~ 2 6 のいずれか 1 項に記載のニューロアクティブステロイド (N A S) と、薬学的に許容される賦形剤とを含む医薬組成物。

【請求項 2 8】

治療の必要な対象における疾患を治療する方法であって、前記対象に、請求項 2 7 に記載の医薬組成物を有効投与量にて投与することを含む前記方法。

【請求項 2 9】

前記医薬組成物を前記対象に、筋肉内 (I M) 注射、皮下 (S C) 注射、静脈内 (I V) 注射、経口投与、局所塗布、埋入適用またはこれらを組み合わせたものによって投与する、請求項 2 8 に記載の方法。

40

【請求項 3 0】

前記疾患が、睡眠障害、不眠症、気分障害、うつ病、気分変調性障害、軽度うつ病、双極性障害、不安障害、全般性不安障害 (G A D)、社会不安障害、ストレス、外傷後ストレス障害 (P T S D)、強迫障害、強迫性障害 (O C D)、統合失調症スペクトラム障害、統合失調症、統合失調感情障害、けいれん性疾患、てんかん、てんかん重積症 (S E)、発作、記憶及び／または認知の障害、注意障害、注意欠陥多動性障害 (A D H D)、認知症、アルツハイマー型認知症、レビー小体型認知症、脳血管型認知症、運動性障害、ハンチントン病、パーキンソン病、人格障害、反社会的人格障害、強迫性人格障害、自閉症スペクトラム障害 (A S D)、自閉症、単一遺伝子を原因とする自閉症、シナプス病、レ

50

ット症候群、脆弱 X 症候群、アンジェルマン症候群、神経病性疼痛、損傷関連疼痛症候群、急性疼痛、慢性疼痛、外傷性脳損傷（TBI）、血管疾患、脳梗塞、虚血、血管奇形、薬物乱用障害及び／または離脱症候群、アヘン剤中毒、コカイン中毒、アルコール中毒、耳鳴、あるいはこれらを組み合わせたものを含む、請求項 28 または 29 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 31】

前記疾患が、CDD、MDD、PPD、本態性振戦、PTSD、SE、ESE、脆弱 X 症候群、パーキンソン病または治療抵抗性うつ病を含む、請求項 28～30 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 32】

疾患を治療するための医薬の製造に、請求項 1～26 のいずれか 1 項に記載のニューロアクティブステロイドを使用することであって、前記疾患が、睡眠障害、不眠症、気分障害、うつ病、気分変調性障害、軽度うつ病、双極性障害、不安障害、全般性不安障害（GAD）、社会不安障害、ストレス、外傷後ストレス障害（PTSD）、強迫障害、強迫性障害（OCD）、統合失調症スペクトラム障害、統合失調症、統合失調感情障害、けいれん性疾患、てんかん、てんかん重積症（SE）、発作、記憶及び／または認知の障害、注意障害、注意欠陥多動性障害（ADHD）、認知症、アルツハイマー型認知症、レビー小体型認知症、脳血管型認知症、運動性障害、ハンチントン病、パーキンソン病、人格障害、反社会的人格障害、強迫性人格障害、自閉症スペクトラム障害（ASD）、自閉症、単一遺伝子を原因とする自閉症、シナプス病、レット症候群、脆弱 X 症候群、アンジェルマン症候群、神経病性疼痛、損傷関連疼痛症候群、急性疼痛、慢性疼痛、外傷性脳損傷（TBI）、血管疾患、脳梗塞、虚血、血管奇形、薬物乱用障害及び／または離脱症候群、アヘン剤中毒、コカイン中毒、アルコール中毒、耳鳴、あるいはこれらを組み合わせたものを含む、前記使用すること。

【請求項 33】

前記疾患が、CDD、MDD、PPD、本態性振戦、PTSD、SE、ESE、脆弱 X 症候群、パーキンソン病または治療抵抗性うつ病を含む、請求項 32 に記載の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願の相互参照

本願は、2020 年 1 月 12 日に出願された米国特許仮出願第 62／959,977 号に基づく利益及び優先権を主張するものであり、この仮出願は参照により、その全体が本明細書に援用される。

【0002】

本開示は、ニューロアクティブステロイド（NASs）、及び NAS を含む医薬組成物に対するものである。本開示はさらに、ニューロアクティブステロイドを用いて、中枢神経系（CNS）障害を治療する方法に対するものである。

【背景技術】

【0003】

ニューロアクティブステロイド（NASs）（ニューロステロイド（NS）を含む）は、中枢神経系（CNS）における γ-アミノ酪酸（GABA）受容体複合体（GRC）のモジュレーターである。NASs の主な標的は、神経興奮及び気分の急激な変化の調節に寄与する抑制性 GABA タイプ A 受容体（GABA_ARs）である。NASs は、脳で、コレステロールから *de novo* 産生されることもあり、または末梢由来のステロイド前駆体の局所代謝から生じることもある。その内因性ニューロステロイドとしては、5α-プレグナン-3α-オール-20-オン（アロプレグナノロン、プレキサノロンとしても知られる）及び 5α-プレグナン-3α, 21-ジオール-20-オン（THDOC）（Majewska MD, et al., Science. 232:1004-7, 1986 [PubMed:2422758]）を挙げることができる。アルファキサロンの

10

20

30

40

50

ような合成ニューロアクティブステロイドも、GABAに対する応答を選択的に高めることができる(Harrison NL, et al., J Physiol (Lond). 346:42, 1984)。不安レベル、パニック、ストレス応答、発作、睡眠、不眠及び記憶などのような様々な行動状態を含む多くのCNS障害は、GABA_ARsの機能に関連することがあり、それらのCNS障害に、NASs及びその合成誘導体が影響を及ぼす場合がある(Zorumski, CF., et al., Neurosci. Biobehavioral Rev. 37:109-122, 2013. DOI:10.1016/j.neubiorev.2012.10.005)。

GABA_ARsは、神経回路機能におけるその重要な役割を考えると、臨床的に有意義な多数の薬物の標的となっている。ブレキサノロン(アロプレグナノロンとしても知られる)及びガナキソロンは、GABA_ARsの既知なポジティブアロステリックモジュレーターであり、中枢神経系(CNS)を全体的に阻害させる。Sage Therapeutics (Cambridge, MA, USA)によって開発され、登録商標名で販売されている静脈内注射用のブレキサノロン溶液製剤ZULRESSO(登録商標)は最近、重篤かつ生命を脅かす恐れのある状態である産後うつ病(PPD)(明確に適応される現行の薬物療法は存在しない)の治療用として、米国食品医薬品局(FDA, March 2019)から認可された。しかしながら、ZULRESSOは、使用が不便であり、合計で約60時間(2.5日)かかる持続的な静脈内(IV)注入によって、患者に投与する必要がある。GABA_ARsのポジティブアロステリックモジュレーターである新たな経口薬(SAGE-217として知られる)では、臨床試験において、その薬物を14日間投与した後、うつ症状を軽減する結果には、ばらつきが見られた。加えて、SAGE-217では、プラセボよりも多くの有害事象が見られた(Gunduz-Bruce, H., et al., N. Engl. J. Med. 381(10):903-911, Sept. 2019、米国特許第9,512,165号及び国際公開番号第WO2014/169833号)。米国特許第9,777,037号及び米国特許出願公開第20180340005A1号に開示されている分子のように、新たな分子も数多く提案されている。しかしながら、ヒトCNS障害の治療におけるそれらの有効性は、不明である。

したがって、GABA_ARsの機能を調節するとともに、CNS障害を治療するためのさらに優れた化合物が必要とされている。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0004】

【特許文献1】米国特許第9,512,165号

国際公開第2014/169833号

米国特許第9,777,037号

【特許文献2】米国特許出願公開第20180340005号

【非特許文献】

【0005】

【非特許文献1】Majewska MD, et al., Science. 232:1004-7, 1986

【非特許文献2】Harrison NL, et al., J Physiol (Lond). 346:42, 1984

【非特許文献3】Zorumski, CF., et al., Neurosci. Biobehavioral Rev. 37:109-122, 2013. DOI:10.1016/j.neubiorev.2012.10.005

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0006】

本開示は、下記の式(1)のニューロアクティブステロイド(NAS)、

10

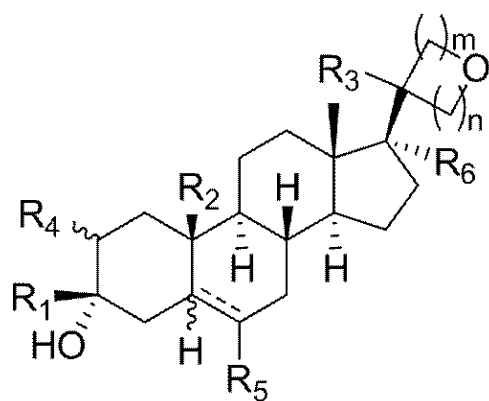
20

30

40

50

【化 1】



(1)

その異性体の1つ以上、その重水素標識バリエーションまたはこれらを組み合わせたものに対するものであり、式中、 R_1 は独立して、H、D、置換もしくは非置換のC1-C10アルキル、C1-C5重水素化アルキル、置換もしくは非置換のC2-C10アルケニル、置換もしくは非置換のC2-C10アルキニル、置換もしくは非置換のC3-C10シクロアルキル、置換もしくは非置換のC3-C10シクロアルケニル、置換もしくは非置換のC3-C10ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換のC3-C10ヘテロシクロアルケニル、置換もしくは非置換のアリール、または置換もしくは非置換のヘテロアリールであり、 R_2 、 R_4 及び R_5 はそれぞれ独立して、H、ハロゲン、-CN、置換もしくは非置換のC1-C10アルキル、置換もしくは非置換のC2-C10アルケニル、置換もしくは非置換のC2-C10アルキニル、置換もしくは非置換のC3-C10シクロアルキル、置換もしくは非置換のC3-C10シクロアルケニル、置換もしくは非置換のC3-C10ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換のC3-C10ヘテロシクロアルケニル、置換もしくは非置換のアリール、または置換もしくは非置換のヘテロアリールであり、 R_3 は、H、D、ハロゲン、-CN、置換もしくは非置換のC1-C10アルキル、-CD₃、置換もしくは非置換のC2-C10アルケニル、置換もしくは非置換のC2-C10アルキニル、置換もしくは非置換のC3-C10シクロアルキル、置換もしくは非置換のC3-C10シクロアルケニル、置換もしくは非置換のC3-C10ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換のC3-C10ヘテロシクロアルケニル、置換もしくは非置換のアリール、または置換もしくは非置換のヘテロアリールであり、 R_6 は、HまたはDであり、m及びnはそれぞれ独立して、0、1、2または3であり、ただし、m及びnの少なくとも1つがゼロではないことを条件とする。

【0007】

本発明は、式(1)のニューロアクティブステロイド(NAS)、その異性体の1つ以上、その重水素標識バリエーション、その薬学的に許容される塩、またはこれらを組み合わせたものと、薬学的に許容される賦形剤とを含む医薬組成物に対するものでもあり、式中、 R_1 は独立して、H、D、置換もしくは非置換のC1-C10アルキル、C1-C5重水素化アルキル、置換もしくは非置換のC2-C10アルケニル、置換もしくは非置換のC2-C10アルキニル、置換もしくは非置換のC3-C10シクロアルキル、置換もしくは非置換のC3-C10シクロアルケニル、置換もしくは非置換のC3-C10ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換のC3-C10ヘテロシクロアルケニル、置換もしくは非置換のアリール、または置換もしくは非置換のヘテロアリールであり、 R_2 、 R_4 及び R_5 はそれぞれ独立して、H、ハロゲン、-CN、置換もしくは非置換のC1-C10アルキル、置換もしくは非置換のC2-C10アルケニル、置換もしくは非置換のC2-C10アルキニル、置換もしくは非置換のC3-C10シクロアルキル、置換もしくは非置換のC3-C10シクロアルケニル、置換もしくは非置換のC3-C10ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換のC3-C10ヘテロシクロアルケニル、置換もしくは非置換のアリール、または置換もしくは非置換のヘテロアリールであり、 R_3 は、H、D、ハロゲン、-CN、置換もしくは非置換のC1-C10アルキル、-CD₃、置換もしくは

は非置換の C₂ - C₁₀ アルケニル、置換もしくは非置換の C₂ - C₁₀ アルキニル、置換もしくは非置換の C₃ - C₁₀ シクロアルキル、置換もしくは非置換の C₃ - C₁₀ シクロアルケニル、置換もしくは非置換の C₃ - C₁₀ ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換の C₃ - C₁₀ ヘテロシクロアルケニル、置換もしくは非置換のアリール、または置換もしくは非置換のヘテロアリールであり、R₆ は、H または D であり、m 及び n はそれぞれ独立して、0、1、2 または 3 であり、ただし、m 及び n の少なくとも 1 つがゼロではないことを条件とする。

【0008】

本開示はさらに、治療に必要な対象における疾患を治療する方法に対するものであり、その方法は、その対象に、本明細書に開示されている化合物、例えば式 (1) の化合物、または本明細書に開示されているその医薬組成物を治療有効量投与することを含む。

10

【図面の簡単な説明】

【0009】

【図 1】式 1 の略図である。波線は、いずれかの立体化学的配置で、その環構造に結合した基を表している。5 位と 6 位との結合は、単結合 (C - C) または二重結合 (C = C) のいずれであることもできる。

【図 2】A ~ F は、R₃ 基を有する化合物の代表的な例である。

【図 3】A ~ F は、R₃ が -CH₃ である追加の化合物の代表的な例である。

【図 4】A ~ F は、R₃ がシクロアルキルである追加の化合物の代表的な例である。

【図 5 A】RX 基またはハロゲン X を有する化合物の代表的な例である。

20

【図 5 B】RX 基またはハロゲン X を有する化合物の代表的な例である。

【図 5 C】RX 基またはハロゲン X を有する化合物の代表的な例である。

【図 5 D】RX 基またはハロゲン X を有する化合物の代表的な例である。

【図 5 E】RX 基またはハロゲン X を有する化合物の代表的な例である。

【図 5 F】RX 基またはハロゲン X を有する化合物の代表的な例である。

【図 5 G】RX 基またはハロゲン X を有する化合物の代表的な例である。

【図 5 H】RX 基またはハロゲン X を有する化合物の代表的な例である。

【図 5 I】RX 基またはハロゲン X を有する化合物の代表的な例である。

【図 5 J】RX 基またはハロゲン X を有する化合物の代表的な例である。

【図 5 K】RX 基またはハロゲン X を有する化合物の代表的な例である。

30

【図 5 L】RX 基またはハロゲン X を有する化合物の代表的な例である。

【図 6】A ~ F は、RX 基が -CFH₂ である化合物の代表的な例である。

【図 7 A】複素環式環を R₃ として有する化合物の代表的な例である。

【図 7 B】複素環式環を R₃ として有する化合物の代表的な例である。

【図 7 C】複素環式環を R₃ として有する化合物の代表的な例である。

【図 7 D】複素環式環を R₃ として有する化合物の代表的な例である。

【図 7 E】複素環式環を R₃ として有する化合物の代表的な例である。

【図 7 F】複素環式環を R₃ として有する化合物の代表的な例である。

【図 7 G】複素環式環を R₃ として有する化合物の代表的な例である。

【図 7 H】複素環式環を R₃ として有する化合物の代表的な例である。

40

【図 7 I】複素環式環を R₃ として有する化合物の代表的な例である。

【図 7 J】複素環式環を R₃ として有する化合物の代表的な例である。

【図 7 K】複素環式環を R₃ として有する化合物の代表的な例である。

【図 7 L】複素環式環を R₃ として有する化合物の代表的な例である。

【図 8】A ~ F は、具体的な複素環式環を R₃ として有する化合物の代表的な例である。

【発明を実施するための形態】

【0010】

以下は、本開示による方法及び装置に関する様々な概念、ならびにそれらの実施形態のさらに詳細な説明である。上で取り上げ、以下でさらに詳細に論じられている主題の様々な態様は、多くの方法のうちのいずれかで実施してよいことは言うまでもない。その主題

50

は、いずれの特定の実施方法にも限定されないからである。具体的な実施及び用途の例は、主に例示目的で示されている。

【0011】

本明細書で使用する場合、「 γ アミノ酪酸タイプA受容体」、「GABA_A受容体」、「GABA_ARs」、「GABA_AR」、「GABAARs」、「GABAAR」という用語、またはその文法上の派生語は、単数形または複数形のいずれでも、神経伝達物質である γ -アミノ酪酸（GABA）に応答する種類の受容体である γ -アミノ酪酸タイプA受容体（GABA_ARs）を指す。GABAは、大脳皮質における主要な抑制性神経伝達物質であり、神経の興奮を抑える抑制状態を維持するのに重要である抑制性神経伝達物質である。GABA_A受容体の障害、またはGABAと神経興奮のアンバランスは、不安レベル、パニック、ストレス応答、発作、睡眠、不眠及び記憶のような様々な行動状態にとって重要であるGABA機能に関連する広範な脳回路及び障害を引き起こす。

10

【0012】

相当数の天然及び合成のニューロアクティブステロイドが、GABA_ARsに結合して、その活性を調節することができる。

【0013】

本明細書で使用する場合、「ニューロアクティブステロイド（neuroactive steroid）」、「NAS」、「ニューロアクティブステロイド（neuroactive steroids）」、「NASs」という用語、またはそれらの変形表現は、神経伝達、具体的にはGABA_A受容体に抑制作用を及ぼす1つ以上のニューロステロイド（NS）を指す。いくつかの実施形態では、ニューロアクティブステロイドは、中枢神経系（CNS）において、 γ -アミノ酪酸（GABA）受容体複合体（GRC）のモジュレーターとしての役割を果たす。例としては、テトラヒドロデオキシコルチコステロン（THDOC）、アンドロスタン、アンドロスタン3 α -アンドロスタンジオール、コレスタンコレステロール、プレグナン、プレグナンプレグナノロン（エルタノロン）、アロプレグナノロン、プレキサノロン、ガナキソロン及びSAGE-217が挙げられるが、これらに限らない。

20

【0014】

本明細書で使用する場合、「アルキル」という用語は、1価の直鎖または分岐鎖の飽和脂肪族の炭素鎖またはラジカルを指す。例えば、「C₁-C₁₀アルキル」（または「C₁-C₁₀アルキル」とは、-CH₃、-C₂H₅、-C₃H₇、-C₄H₉、-C₅H₁₁、-C₆H₁₃、-C₇H₁₅、-C₈H₁₇、-C₉H₁₉または-C₁₀H₂₁のように、1~10個の炭素原子を有するアルキルであって、直鎖もしくは分岐鎖であるアルキルのいずれか、または異性体のいずれか1つを指す。別の例として、「C₁-C₄アルキル」とは、n-ブチル、i-ブチル、s-ブチル及びt-ブチル、n-プロピル及びi-プロピル、エチル、またはメチルを指す。

30

【0015】

本明細書で使用する場合、「アルキレン」または「アルキレン鎖」という用語は、完全飽和、直鎖または分岐鎖の2価の炭化水素鎖ラジカルであって、1~12個の炭素原子を有する炭化水素鎖ラジカルを指す。C₁-C₁₀アルキレンの非限定的な例としては、メチレン、エチレン、プロピレン、n-ブチレンなどが挙げられる。そのアルキレン鎖は、その分子の残部に、単結合を通じて結合し、またラジカル基（例えば、本明細書に記載されているラジカル基）に、単結合を通じて結合することができる。そのアルキレン鎖の、その分子の残部及びラジカル基への結合位置は、その鎖内の1つの炭素またはいずれかの2つの炭素を通じたものであることができる。本明細書において、別段の具体的な記載のない限り、アルキレン鎖は、任意に置換されていることができる。

40

【0016】

本明細書で使用する場合、「アルケニル」という用語は、少なくとも1つの炭素-炭素二重結合を含む直鎖または分岐鎖の脂肪族炭化水素ラジカルであって、所定の範囲内の数の炭素原子を有する脂肪族炭化水素ラジカルを指す。例えば、「C₂-C₁₀アルケニル

50

」(または「 C_2-C_{10} アルケニル」)とは、2～6個の炭素原子を有するアルケニルであって、直鎖もしくは分岐鎖であるアルケニルのいずれか、または異性体を指す。別の例では、 C_2-C_{10} アルケニルは、1-ブテニル、2-ブテニル、3-ブテニル、イソブテニル、1-プロペニル、2-プロペニルまたはエテニル(もしくはビニル)を指すことができる。

【0017】

本明細書で使用する場合、「アルキニル」という用語は、少なくとも1つ以上の炭素-炭素三重結合、及び任意に、1つ以上の炭素-炭素二重結合を有する直鎖または分岐鎖の炭化水素基のラジカルを指す。いくつかの例では、 C_2-C_{10} アルキニルは、2～10個の範囲の炭素原子、1つ以上の炭素-炭素三重結合(例えば、1個、2個、3個または4個の炭素-炭素三重結合)、及び任意に、1つ以上の炭素-炭素二重結合(例えば、1個、2個、3個または4個の炭素-炭素二重結合)を有することができる。特定の例では、アルキニルは、二重結合を含まないことができる。いくつかの例では、アルキニル基は、2～10個の炭素原子を有する(「 C_2-C_{10} アルキニル」)。さらなるいくつかの例では、アルキニル基は、2～9個の炭素原子を有する(「 C_2-C_9 アルキニル」)。さらなるいくつかの例では、アルキニル基は、2～8個の炭素原子を有する(「 C_2-C_8 アルキニル」)。さらなるいくつかの例では、アルキニル基は、2～7個の炭素原子を有する(「 C_2-C_7 アルキニル」)。さらなるいくつかの例では、アルキニル基は、2～6個の炭素原子を有する(「 C_2-C_6 アルキニル」)。さらなるいくつかの例では、アルキニル基は、2～5個の炭素原子を有する(「 C_2-C_5 アルキニル」)。さらなるいくつかの例では、アルキニル基は、2～4個の炭素原子を有する(「 C_2-C_4 アルキニル」)。さらなるいくつかの例では、アルキニル基は、2～3個の炭素原子を有する(「 C_2-C_3 アルキニル」)。さらなるいくつかの例では、アルキニル基は、2個の炭素原子を有する(「 C_2 アルキニル」)。その1つ以上の炭素-炭素三重結合は、内部(2-ブチニルにおけるような場合)であることも、または末端(1-ブチニルにおけるような場合)であることができる。 C_2-C_4 アルキニル基の例としては、エチニル(C_2)、1-プロピニル(C_3)、2-プロピニル(C_3)、1-ブチニル(C_4)、2-ブチニル(C_4)などが挙げられるが、これらに限らない。 C_2-C_6 アルキニル基の例としては、上述の C_2-C_4 アルキニル基、及びペンチニル(C_5)、ヘキシニル(C_6)などを挙げることができる。アルキニルの追加の例としては、ヘプチニル(C_7)、オクチニル(C_8)などを挙げることができる。別段の定めのない限り、それぞれの場合のアルキニル基は、独立してかつ任意に置換されていることができ、すなわち、非置換であるか(「非置換アルキニル」)、または1つ以上の置換基、例えば、1～5個の置換基、1～3個の置換基もしくは1個の置換基などで置換されている(「置換アルキニル」)ことができる。特定の実施形態では、そのアルキニル基は、非置換の C_2-C_{10} アルキニルである。特定の実施形態では、そのアルキニル基は、置換 C_2-C_{10} アルキニルである。

【0018】

本明細書で使用する場合、「シクロアルキル」という用語は、所定の範囲の数の炭素原子を有するアルカンの単環式環のいずれかを指す。例えば、「 C_3-C_{10} シクロアルキル」(または「 C_3-C_{10} シクロアルキル」)とは、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル及びシクロヘプチルのように、3～6個の炭素原子を有するアルカンの単環式環を指す。

【0019】

本明細書で使用する場合、「ヘテロシクロアルキル」、「ヘテロシクロアルケニル」または「複素環式環」という用語は、炭素原子、及びN、O、S、ホウ素、ケイ素、リンまたはこれらを組み合わせたものから選択した1つ以上のヘテロ原子を、その環構造の環員として有する環構造を指す。いくつかの実施形態では、「ヘテロシクリルアルキル」は、N、O、Sまたはこれらを組み合わせたもののようなヘテロ原子を1つ以上含む「 C_3-C_{10} ヘテロシクロアルキル」(または C_3-C_{10} ヘテロシクロアルキル)である。ヘテロシクロアルキルは、置換を1つ以上有することができる。その置換は、1つ以上の炭

素原子上、またはいずれかのヘテロ原子上のものであることができる。

【0020】

本明細書で使用する場合、「ハロアルキル」という用語は、上で定義したようなアルキル基のうち、1つ以上のハロゲン原子（例えば、F、Cl、Br及びI）で置換されているアルキル基を指す。ハロアルキルが、ハロゲン原子を2つ以上含む場合には、そのハロゲン原子は、同じであることも、または異なることもできる。ハロアルキル基の非限定的な例としては、トリフルオロメチル、ジフルオロメチル、トリクロロメチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、1, 2-ジフルオロエチル、3-ブロモ-2-フルオロプロピル、1, 2-ジブロモエチルなどが挙げられる。本明細書において、別段の具体的な記載のない限り、ハロアルキル基は、任意に置換されていることができる。

10

【0021】

本明細書で使用する場合、「ヘテロアルキル」という用語は、その親鎖内に、1つ以上のヘテロ原子（例えば、N、O、S、ホウ素、ケイ素、リンまたはこれらを組み合わせたもの）をさらに含むアルキル基を指し、その1つ以上のヘテロ原子は、その親炭素鎖内で、隣接する炭素原子間に挿入されているか、及び／または1つ以上のヘテロ原子は、炭素原子とその親分子の間、すなわち、結合位置の間に挿入されている。特定の例では、ヘテロアルキル基とは、1～10個の炭素原子及び1つ以上のヘテロ原子を有する飽和基を指す（「ヘテロC1-C10アルキル」）。いくつかの他の例では、ヘテロアルキル基は、1～9個の炭素原子及び1つ以上のヘテロ原子を有する飽和基である（「ヘテロC1-C9アルキル」）。さらなる例では、ヘテロアルキル基は、1～8個の炭素原子及び1つ以上のヘテロ原子を有する飽和基である（「ヘテロC1-C8アルキル」）。さらなる例では、ヘテロアルキル基は、1～7個の炭素原子及び1つ以上のヘテロ原子を有する飽和基である（「ヘテロC1-C7アルキル」）。さらなる例では、ヘテロアルキル基は、1～6個の炭素原子及び1つ以上のヘテロ原子を有する基である（「ヘテロC1-C6アルキル」）。さらなる例では、ヘテロアルキル基は、1～5個の炭素原子及び1つ以上のヘテロ原子を有する飽和基である（「ヘテロC1-C5アルキル」）。さらなる例では、ヘテロアルキル基は、1～4個の炭素原子及び1つまたは2つのヘテロ原子を有する飽和基である（「ヘテロC1-C4アルキル」）。さらなる例では、ヘテロアルキル基は、1～3個の炭素原子及び1つのヘテロ原子を有する飽和基である（「ヘテロC1-C3アルキル」）。さらなる例では、ヘテロアルキル基は、1～2個の炭素原子及び1つのヘテロ原子を有する飽和基である（「ヘテロC1-C2アルキル」）。さらなる例では、ヘテロアルキル基は、1つの炭素原子及び1つのヘテロ原子を有する飽和基である（「ヘテロC1アルキル」）。さらなる例では、ヘテロアルキル基は、2～6個の炭素原子及び1つまたは2つのヘテロ原子を有する飽和基である（「ヘテロC2-C6アルキル」）。別段の定めのない限り、それぞれの場合のヘテロアルキル基は独立して、非置換であるか（「非置換のヘテロアルキル」）、または1つ以上の置換基で置換されている（「置換ヘテロアルキル」）。さらなる例では、そのヘテロアルキル基は、非置換のヘテロC1-C10アルキルである。さらなる例では、そのヘテロアルキル基は、置換ヘテロC1-C10アルキルである。その置換は、1つ以上の炭素原子上、またはいずれかのヘテロ原子上のものであることができる。

20

30

40

【0022】

本明細書で使用する場合、「ヘテロアルケニル」という用語は、ヘテロ原子（例えば、N、O、S、ホウ素、ケイ素、リンまたはこれらを組み合わせたもの）を1つ以上（例えば、1個、2個、3個または4個）さらに含むアルケニル基を指し、その1つ以上のヘテロ原子は、その親炭素鎖内で、隣接する炭素原子間に挿入されているか、及び／または1つ以上のヘテロ原子は、炭素原子とその親分子の間、すなわち、結合位置の間に挿入されている。いくつかの例では、ヘテロアルケニル基とは、2～10個の炭素原子、少なくとも1つの二重結合、及び1個、2個、3個または4個のヘテロ原子を有する基を指す（「ヘテロC2-C10アルケニル」）。さらなる例では、ヘテロアルケニル基は、2～9個の炭素原子、少なくとも1つの二重結合、及び1個、2個、3個または4個のヘテロ原子

50

を有する（「ヘテロC2-C9アルケニル」）。さらなる例では、ヘテロアルケニル基は、2～8個の炭素原子、少なくとも1つの二重結合、及び1個、2個、3個または4個のヘテロ原子を有する（「ヘテロC2-C8アルケニル」）。さらなる例では、ヘテロアルケニル基は、2～7個の炭素原子、少なくとも1つの二重結合、及び1個、2個、3個または4個のヘテロ原子を有する（「ヘテロC2-C7アルケニル」）。さらなる例では、ヘテロアルケニル基は、2～6個の炭素原子、少なくとも1つの二重結合、及び1個、2個または3個のヘテロ原子を有する（「ヘテロC2-C6アルケニル」）。さらなる例では、ヘテロアルケニル基は、2～5個の炭素原子、少なくとも1つの二重結合、及び1個または2個のヘテロ原子を有する（「ヘテロC2-C5アルケニル」）。さらなる例では、ヘテロアルケニル基は、2～4個の炭素原子、少なくとも1つの二重結合、及び1個または2個のヘテロ原子を有する（「ヘテロC2-C4アルケニル」）。さらなる例では、ヘテロアルケニル基は、2～3個の炭素原子、少なくとも1つの二重結合、及び1つのヘテロ原子を有する（「ヘテロC2-C3アルケニル」）。さらなる例では、ヘテロアルケニル基は、2～6個の炭素原子、少なくとも1つの二重結合、及び1個または2個のヘテロ原子を有する（「ヘテロC2-C6アルケニル」）。別段の定めのない限り、それぞれの場合のヘテロアルケニル基は独立して、非置換であるか（「非置換のヘテロアルケニル」）、または1つ以上の置換基で置換されている（「置換ヘテロアルケニル」）。さらなる例では、そのヘテロアルケニル基は、非置換のヘテロC2-C10アルケニルである。さらなる例では、そのヘテロアルケニル基は、置換ヘテロC2-C10アルケニルである。その置換は、1つ以上の炭素原子上、またはいずれかのヘテロ原子上のものであることができる。

10

20

【0023】

本明細書で使用する場合、「ヘテロアルキニル」という用語は、ヘテロ原子（例えば、N、O、S、ホウ素、ケイ素、リンまたはこれらを組み合わせたもの）を1つ以上さらに含むアルキニル基を指し、その1つ以上のヘテロ原子は、その親炭素鎖内で、隣接する炭素原子間に挿入されているか、及び／または1つ以上のヘテロ原子は、炭素原子とその親分子の間、すなわち、結合位置の間に挿入されている。特定の例では、ヘテロアルキニル基とは、2～10個の炭素原子、少なくとも1つの三重結合、及び1個、2個、3個または4個のヘテロ原子を有する基を指す（「ヘテロC2-C10アルキニル」）。さらなる例では、ヘテロアルキニル基は、2～9個の炭素原子、少なくとも1つの三重結合、及び1個、2個、3個または4個のヘテロ原子を有する（「ヘテロC2-C9アルキニル」）。さらなる例では、ヘテロアルキニル基は、2～8個の炭素原子、少なくとも1つの三重結合、及び1個、2個、3個または4個のヘテロ原子を有する（「ヘテロC2-C8アルキニル」）。さらなる例では、ヘテロアルキニル基は、2～7個の炭素原子、少なくとも1つの三重結合、及び1個、2個、3個または4個のヘテロ原子を有する（「ヘテロC2-C7アルキニル」）。さらなる例では、ヘテロアルキニル基は、2～6個の炭素原子、少なくとも1つの三重結合、及び1個、2個または3個のヘテロ原子を有する（「ヘテロC2-C6アルキニル」）。さらなる例では、ヘテロアルキニル基は、2～5個の炭素原子、少なくとも1つの三重結合、及び1個または2個のヘテロ原子を有する（「ヘテロC2-C5アルキニル」）。さらなる例では、ヘテロアルキニル基は、2～4個の炭素原子、少なくとも1つの三重結合、及び1個または2個のヘテロ原子を有する（「ヘテロC2-C4アルキニル」）。さらなる例では、ヘテロアルキニル基は、2～3個の炭素原子、少なくとも1つの三重結合、及び1つのヘテロ原子を有する（「ヘテロC2-C3アルキニル」）。さらなる例では、ヘテロアルキニル基は、2～6個の炭素原子、少なくとも1つの三重結合、及び1個または2個のヘテロ原子を有する（「ヘテロC2-C6アルキニル」）。別段の定めのない限り、それぞれの場合のヘテロアルキニル基は独立して、非置換であるか（「非置換のヘテロアルキニル」）、または1つ以上の置換基で置換されている（「置換ヘテロアルキニル」）。さらなる例では、そのヘテロアルキニル基は、非置換のヘテロC2-C10アルキニルである。さらなる例では、そのヘテロアルキニル基は、置換ヘテロC2-C10アルキニルである。その置換は、1つ以上の炭素原子上、または

30

40

50

いずれかのヘテロ原子上のものであることができる。

【0024】

本明細書で使用する場合、「シクロアルキルアルキル」という用語は、そのアルキル基がシクロアルキル基で置換されているアルキルラジカルを指す。典型的なシクロアルキルアルキル基としては、シクロプロピルメチル、シクロブチルメチル、シクロペンチルメチル、シクロヘキシルメチル、シクロヘプチルメチル、シクロオクチルメチル、シクロプロピルエチル、シクロブチルエチル、シクロペンチルエチル、シクロヘキシルエチル、シクロヘプチルエチル及びシクロオクチルエチルなどを挙げることができるが、これらに限らない。そのシクロアルキルアルキルは、非置換であることも、または置換されていることもできる。その置換は、1つ以上の炭素原子上、またはいずれかのヘテロ原子上のものであることができる。

10

【0025】

本明細書で使用する場合、「ヘテロシクリルアルキル」という用語は、そのアルキル基がヘテロシクリル基で置換されているアルキルラジカルを指す。典型的なヘテロシクリルアルキル基としては、ピロリジニルメチル、ピペリジニルメチル、ピペラジニルメチル、モルホリニルメチル、ピロリジニルエチル、ピペリジニルエチル、ピペラジニルエチル、モルホリニルエチルなどが挙げられるが、これらに限らない。そのヘテロシクリルアルキルは、非置換であることも、または置換されていることもできる。その置換は、1つ以上の炭素原子上、またはいずれかのヘテロ原子上のものであることができる。

20

【0026】

本明細書で使用する場合、「シクロアルケニル」という用語は、炭素原子を3～10個有し、単環式環または複数の縮合環（縮合環系及び架橋環系を含む）を有し、オレフィン性不飽和部位を少なくとも1つ、特に1～2個有する置換または非置換のカルボシクリル基を指す。このようなシクロアルケニル基としては例として、シクロヘキセニル、シクロペンテニル、シクロプロペニルなどのような単環構造が挙げられる。シクロアルケニルは、非置換であることも、または置換されていることもできる。その置換は、1つ以上の炭素原子上、またはいずれかのヘテロ原子上のものであることができる。

【0027】

本明細書で使用する場合、「アリール」という用語は、少なくとも1つの環が芳香族である環式または1つ以上の縮合環式の炭化水素環系を指す。「ヘテロアリール」という用語は、N、O及びSから独立して選択したヘテロ原子を1つ以上（1～4個の範囲など）含むヘテロ芳香環を指し、そのそれぞれのNは任意に、化学的に可能である範囲で、酸化物の形態である。そのアリールまたはヘテロアリールは、非置換であることも、または置換されていることもできる。その置換は、1つ以上の炭素原子上、またはいずれかのヘテロ原子上のものであることができる。

30

【0028】

本明細書で使用する場合、「ハロゲン」（または「ハロ」）という用語は、フッ素、塩素、臭素及びヨウ素（あるいは、フルオロ（-F）、クロロ（-Cl）、ブromo（-Br）及びヨード（-I）という）を指す。

【0029】

本明細書で使用する場合、「異性体」という用語は、基もしくは原子が、分子の異なる位置に位置するような構造異性体、キラル異性体、エナンチオマー、ジアステレオマー及びシス／トランス異性体のような立体異性体、互変異性体、またはこれらを組み合わせたものを指す。異性体の混合物も適することがある。異性体の混合物は、それぞれの異性体をあらゆる比率で含むことができる。異性体の塩も適することがある。本発明のニューロアクティブステロイドは、その異性体、その塩の1つ以上、その溶媒和物（水和物を含む）の1つ以上、その溶媒和塩またはそれらの混合物を含むことができる。絶対立体化学または異性体の配置は、X線結晶構造解析、振動円二色性（VCD）分光解析またはこれらを組み合わせたものによって求めてよい。in vivoで所望の生物学的活性を有することができる異性体が特に好ましいことがある。

40

50

【0030】

本明細書に開示されているニューロアクティブステロイドは、国際純正応用化学連合（IUPAC）が推奨する命名法またはその他の命名システムに基づく名称によって特定できる。これらの化合物は、化学構造図によっても特定できる。特定の文脈において明示的に反対の記載がない限り、名称及び構造は、本開示全体を通じて、同義的に使用してよい。

【0031】

本明細書で使用する場合、「有効量」とは、治療有効量または予防有効量を指す。「治療有効量」とは、腫瘍サイズの縮小、寿命の延長または推定寿命の延長などの所望の治療結果を得るために必要な投与量及び期間の有効量を指す。化合物の治療上有効な量は、対象の病態、年齢、性別及び体重、ならびにその化合物が、対象において所望の応答を惹起する能力のような要因に従って変動し得る。投与レジメンは、最適な治療応答をもたらすように調整し得る。治療有効量は、治療的に有益な作用が、化合物のいかなる毒性作用または有害作用も上回る量でもある。「予防有効量」とは、腫瘍の縮小、寿命の延長、推定寿命の延長、または前立腺癌の去勢抵抗性形態への進行の予防のような所望の予防的結果を得るために必要な投与量及び期間の有効量を指す。典型的には、予防的用量は、疾患の発症前または疾患の初期段階である対象で使用するもので、予防有効量は、治療有効量未満であることができる。

10

【0032】

本明細書で使用する場合、「治療すること」または「治療」は、該当する疾患または状態である哺乳動物において、例えばヒトにおいて、該当する疾患または状態を治療することを網羅し、治療には、

20

1. 哺乳動物において、特に、その哺乳動物が、その状態に対する素因を有するが、その状態であるとはまだ診断されていない場合に、その疾患もしくは状態の発症を予防すること、

2. その疾患もしくは状態を抑制すること、すなわち、その発現を抑止すること、

3. その疾患もしくは状態を軽減すること、すなわち、その疾患もしくは状態を好転させること（その疾患もしくは状態の重症度の低減から、その疾患もしくは状態の治療までに及ぶ）、または

4. その疾患もしくは状態に起因する症状を軽減すること、すなわち、根本的な疾患もしくは状態には対処せずに、疼痛を軽減すること、

30

が含まれる（ただし、これらに限らない）。

【0033】

本明細書で使用する場合、「疾患」及び「状態」という用語は、同義的に使用することもできるし、または特定の疾病もしくは状態の原因物質がわからない可能性があり（したがって、病因がまだ解明されていない）、すなわち、その疾病もしくは状態が、まだ疾患として認識されておらず、望ましくない状態もしくは症候群としてしか認識されておらず、多かれ少なかれ、具体的な一連の症状が臨床医によって特定されているという点で、異なるものであることもできる。

【0034】

本明細書で使用する場合、「対象」は、ヒト、ヒト以外の霊長類動物、哺乳動物、ラット、マウス、ウシ、ウマ、ブタ、ヒツジ、ヤギ、イヌ、ネコ、昆虫などであることができる。その対象は、血液がんのようながん、または別の疾患もしくは状態である疑いがあるか、あるいはそれらになるリスクがあることができる。様々ながんの診断方法、及びがんの臨床像は、当業者に知られている。その対象は、感染症であるか、または心血管機能の異常がある疑いがあることもできる。

40

【0035】

明示的に反対の記載のない限り、本明細書で引用されているすべての範囲が含まれる。例えば、「1～4個のヘテロ原子」の範囲を含むものとして記載されている複素環式環は、その環が、ヘテロ原子を1個、2個、3個または4個含むことができることを意味する

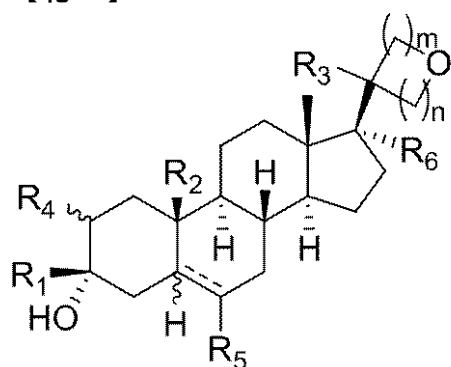
50

。本明細書で引用されているいずれの範囲にも、発明の範囲内において、その範囲内のすべての小範囲が含まれることも理解されたい。したがって、例えば、「1～4個のヘテロ原子」を含むものとして記載されている複素環式環は、その態様として、2～4個のヘテロ原子、3個もしくは4個のヘテロ原子、1～3個のヘテロ原子、2個もしくは3個のヘテロ原子、1個もしくは2個のヘテロ原子、1個のヘテロ原子、2個のヘテロ原子、3個のヘテロ原子、または4個のヘテロ原子を含む複素環式環を含むように意図されている。別の例では、C1-C10アルキルは、アルキルが、すべての小範囲を含め、1個、2個、3個、4個、5個、6個、7個、8個、9個及び10個の炭素原子を含むことを意味する。すなわち、C1-C10アルキルは、メチル、エチル、プロピル、C4アルキル、C5アルキル、C6アルキル、C7アルキル、C8アルキル、C9アルキル及びC10アルキルであることができる。加えて、それぞれのC1-C10アルキルは独立して、直鎖または分岐鎖であることができる。同様に、C2-C10アルケニルは、アルケニルが、直鎖または分岐鎖で、2個、3個、4個、5個、6個、7個、8個、9個及び10個の炭素原子を含むことを意味する。直鎖または分岐鎖のアルケニルが適することができる。C3-C10シクロアルキルは、シクロアルキルが、直鎖または分岐鎖で、3個、4個、5個、6個、7個、8個、9個及び10個の炭素原子を含むことを意味する。

10

【0036】

本開示は、下記の式(1)のニューロアクティブステロイド(NAS)、
【化2】



(1)

20

その異性体の1つ以上、その重水素標識バリエーション、またはその薬学的に許容される塩に対するものであり、

30

式中、

R₁は、H、D、置換もしくは非置換のC1-C10アルキル、C1-C5重水素化アルキル、置換もしくは非置換のC2-C10アルケニル、置換もしくは非置換のC2-C10アルキニル、置換もしくは非置換のC3-C10シクロアルキル、置換もしくは非置換のC3-C10シクロアルケニル、置換もしくは非置換のC3-C10ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換のC3-C10ヘテロシクロアルケニル、置換もしくは非置換のアリール、または置換もしくは非置換のヘテロアリールであり、

R₂、R₄及びR₅はそれぞれ独立して、H、ハロゲン、-CN、置換または非置換のC1-C10アルキル、置換または非置換のC2-C10アルケニル、置換または非置換のC2-C10アルキニル、置換または非置換のC3-C10シクロアルキル、置換または非置換のC3-C10シクロアルケニル、置換または非置換のC3-C10ヘテロシクロアルキル、置換または非置換のC3-C10ヘテロシクロアルケニル、置換または非置換のアリール、置換または非置換のヘテロアリールであり、

40

R₃は、H、D、ハロゲン、-CN、置換もしくは非置換のC1-C10アルキル、-CD₃、置換もしくは非置換のC2-C10アルケニル、置換もしくは非置換のC2-C10アルキニル、置換もしくは非置換のC3-C10シクロアルキル、置換もしくは非置換のC3-C10シクロアルケニル、置換もしくは非置換のC3-C10ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換のC3-C10ヘテロシクロアルケニル、置換もしくは非置換のアリール、または置換もしくは非置換のヘテロアリールであり、

50

R₆ は、H または D であり、

m 及び n はそれぞれ独立して、0、1、2 または 3 の整数であり、ただし、m 及び n の少なくとも 1 つがゼロではないことを条件とする。

【0037】

本明細書に開示されている化合物内の原子のいずれも、その同位体存在度が天然のものであってもよく、またはその原子の 1 つ以上において、原子番号が同じであるが、天然において主に見られる原子質量もしくは質量数とは、原子質量もしくは質量数が異なる特定の同位体が人工的に濃縮されていてもよい。本発明は、本明細書に開示されている化合物の適切な同位体変種をすべて含むように意図されている。

【0038】

いくつかの実施形態では、本開示の化合物には、その中間体または最終化合物で見られる原子の同位体がすべて含まれる。同位体には、原子番号が同じであるが、質量数が異なる原子が含まれる。例えば、水素の同位体には、三重水素及び重水素が含まれる。いくつかの実施形態では、本明細書に開示されている化合物、例えば式 (1) の化合物には、重水素原子が 1 つ以上含まれる。いくつかの実施形態では、R₁、R₂、R₃、R₄ 及び R₅ の 1 つ以上は、重水素原子または重水素化アルキル基（例えば、C₁ - C₁₀ 重水素化アルキル基もしくは C₁ - C₅ 重水素化アルキル基）である。いくつかの実施形態では、R₁、R₂、R₃、R₄ 及び R₅ の 1 つ以上は、重水素原子または -CD₃ である。式 (1) のいくつかの実施形態では、R₃ は、重水素原子または重水素化アルキル基であり、式 (1) の C - H 結合の 1 つ以上は、C - D 結合で置き換えられている。

【0039】

式 (1) の化合物の略図は、図 1 に示されており、炭素原子の位置は、数字で示されている。図 1 における波線は、その位置にキラル中心が存在する場合、キラル中心で環構造に結合した基を表している。5 位と 6 位との結合は、実線と点線の組み合わせによって表されているように、単結合 (C - C) または二重結合 (C = C) のいずれであることもできる。いくつかの実施形態では、5 位と 6 位との結合は、C - C 結合である。いくつかの実施形態では、5 位と 6 位との結合は、C = C 二重結合である。

【0040】

式 (1) のいくつかの実施形態では、R₁ は、H、D、置換もしくは非置換の C₁ - C₁₀ アルキル、-CD₃、置換もしくは非置換の C₂ - C₁₀ アルケニル、置換もしくは非置換の C₂ - C₁₀ アルキニル、置換もしくは非置換の C₃ - C₁₀ シクロアルキル、置換もしくは非置換の C₃ - C₁₀ シクロアルケニル、置換もしくは非置換の C₃ - C₁₀ ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換の C₃ - C₁₀ ヘテロシクロアルケニル、置換もしくは非置換のアリール、または置換もしくは非置換のヘテロアリールである。いくつかの実施形態では、R₁ は、H、置換もしくは非置換の C₁ - C₁₀ アルキル、置換もしくは非置換の C₂ - C₁₀ アルケニル、置換もしくは非置換の C₂ - C₁₀ アルキニル、置換もしくは非置換の C₃ - C₁₀ シクロアルキル、置換もしくは非置換の C₃ - C₁₀ シクロアルケニル、置換もしくは非置換の C₃ - C₁₀ ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換の C₃ - C₁₀ ヘテロシクロアルケニル、置換もしくは非置換のアリール、または置換もしくは非置換のヘテロアリールである。いくつかの実施形態では、R₁ は、H、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、または置換もしくは非置換のシクロアルキルである。いくつかの実施形態では、R₁ は独立して、H、D、置換もしくは非置換のアルキル、-CD₃、または置換もしくは非置換のシクロアルキルである。いくつかの実施形態では、R₁ は独立して、H、置換もしくは非置換のアルキル、または置換もしくは非置換のシクロアルキルである。いくつかの実施形態では、R₁ は独立して、H、D、置換もしくは非置換のアルキル、または -CD₃ である。いくつかの実施形態では、R₁ は独立して、H、または置換もしくは非置換のアルキルである。いくつかの実施形態では、R₁ は独立して、H、または置換もしくは非置換のアルキルである。いくつかの実施形態では、R₁ は、H である。いくつかの実施形態では、R₁ は、置換または非置換のアルキルである。いくつかの実施形態では、R

$_1$ は、非置換のアルキルである。いくつかの実施形態では、そのアルキルは、 $C_1 - C_{10}$ アルキルである。いくつかの実施形態では、そのアルキルは、 $C_1 - C_5$ アルキルである。いくつかの実施形態では、そのアルキルは、メチル、エチルまたはイソプロピルである。いくつかの実施形態では、そのアルキルは、メチルまたはエチルである。いくつかの実施形態では、そのアルキルは、メチルである。いくつかの実施形態では、そのアルケニルは、 $C_2 - C_{10}$ アルケニルである。いくつかの実施形態では、そのアルケニルは、 $C_2 - C_5$ アルケニルである。いくつかの実施形態では、そのアルキニルは、 $C_2 - C_{10}$ アルキニルである。いくつかの実施形態では、そのアルキニルは、 $C_2 - C_5$ アルキニルである。いくつかの実施形態では、そのシクロアルキルは、 $C_3 - C_{10}$ シクロアルキルである。いくつかの実施形態では、そのシクロアルキルは、 $C_3 - C_6$ シクロアルキルである。いくつかの実施形態では、そのシクロアルキルは、シクロプロピルまたはシクロブチルである。いくつかの実施形態では、そのシクロアルキルは、シクロプロピルである。

10

【0041】

式(1)のいくつかの実施形態では、 R_2 、 R_4 及び R_5 はそれぞれ独立して、H、ハロゲン、 $-CN$ 、置換もしくは非置換の $C_1 - C_5$ アルキル、置換もしくは非置換の $C_2 - C_6$ アルケニル、置換もしくは非置換の $C_2 - C_6$ アルキニル、置換もしくは非置換の $C_3 - C_6$ シクロアルキル、置換もしくは非置換の $C_3 - C_6$ シクロアルケニル、置換もしくは非置換の $C_3 - C_6$ ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換の $C_3 - C_6$ ヘテロシクロアルケニル、置換もしくは非置換のアリール、または置換もしくは非置換のヘテロアリールである。いくつかの実施形態では、 R_2 、 R_4 及び R_5 はそれぞれ独立して、H、ハロゲン、 $-CN$ 、置換もしくは非置換の $C_1 - C_5$ アルキル、または $C_3 - C_6$ シクロアルキルである。いくつかの実施形態では、 R_2 、 R_4 及び R_5 はそれぞれ独立して、H、ハロゲン、 $-CN$ 、または置換もしくは非置換の $C_1 - C_5$ アルキルである。いくつかの実施形態では、 R_2 、 R_4 及び R_5 はそれぞれ独立して、H、ハロゲン、または置換もしくは非置換の $C_1 - C_5$ アルキルである。いくつかの実施形態では、その $C_1 - C_5$ アルキルは、メチルまたはエチルである。いくつかの実施形態では、その $C_1 - C_5$ アルキルは、メチルである。いくつかの実施形態では、その $C_2 - C_6$ アルケニルは、エテニル、プロペニルまたはイソプロペニルである。いくつかの実施形態では、その置換または非置換の $C_2 - C_6$ アルキニルは、置換または非置換のエチニル、プロピニルまたはブチニルである。いくつかの実施形態では、その置換または非置換の $C_3 - C_6$ シクロアルキルは、置換または非置換のシクロプロピルまたはシクロブチルである。いくつかの実施形態では、その置換または非置換の $C_3 - C_6$ シクロアルキルは、置換または非置換のシクロプロピルである。いくつかの実施形態では、その置換または非置換の $C_3 - C_6$ ヘテロシクロアルキルは、置換もしくは非置換のアゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニルまたはチオモルホリニルである。いくつかの実施形態では、その置換または非置換のアリールは、置換または非置換のフェニルである。いくつかの実施形態では、その置換または非置換のヘテロアリールは、置換または非置換のオキサゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、ピラゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、ピリジニルまたはピリミジニルである。いくつかの実施形態では、 R_2 、 R_4 及び R_5 はそれぞれ独立して、H、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-CH=CH_2$ 、 $-C(Me)=CH_2$ 、 $-CH=CH(Me)$ 、 $-C\equiv CH$ 、 $-C\equiv C(Me)$ 、シクロプロピル、シクロブチル、フェニルまたはピリジニルである。

20

30

40

【0042】

式(1)のいくつかの実施形態では、 R_3 は、H、D、ハロゲン、 $-CN$ 、置換もしくは非置換の $C_1 - C_5$ アルキル、重水素化された $C_1 - C_5$ アルキル、置換もしくは非置換の $C_2 - C_6$ アルケニル、置換もしくは非置換の $C_2 - C_6$ アルキニル、置換もしくは非置換の $C_3 - C_6$ シクロアルキル、置換もしくは非置換の $C_3 - C_6$ シクロアルケニル、置換もしくは非置換の $C_3 - C_6$ ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換の $C_3 - C_6$ ヘテロシクロアルケニル、置換もしくは非置換のアリール、または置換もしくは非置

50

換のヘテロアリールである。いくつかの実施形態では、 R_3 は、H、D、ハロゲン、 $-CN$ 、置換もしくは非置換の $C1-C5$ アルキル、 $-CD_3$ 、置換もしくは非置換の $C2-C6$ アルケニル、置換もしくは非置換の $C2-C6$ アルキニル、置換もしくは非置換の $C3-C6$ シクロアルキル、置換もしくは非置換の $C3-C6$ シクロアルケニル、置換もしくは非置換の $C3-C6$ ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換の $C3-C6$ ヘテロシクロアルケニル、置換もしくは非置換のアリール、または置換もしくは非置換のヘテロアリールである。いくつかの実施形態では、 R_3 は、H、ハロゲン、 $-CN$ 、置換もしくは非置換の $C1-C5$ アルキル、置換もしくは非置換の $C2-C6$ アルケニル、置換もしくは非置換の $C2-C6$ アルキニル、置換もしくは非置換の $C3-C6$ シクロアルキル、置換もしくは非置換の $C3-C6$ シクロアルケニル、置換もしくは非置換の $C3-C6$ ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換の $C3-C6$ ヘテロシクロアルケニル、置換もしくは非置換のアリール、または置換もしくは非置換のヘテロアリールである。いくつかの実施形態では、 R_3 は、H、D、ハロゲン、 $-CN$ 、置換もしくは非置換の $C1-C5$ アルキル、重水素化された $C1-C5$ アルキル、または $C3-C6$ シクロアルキルである。いくつかの実施形態では、 R_3 は、H、D、ハロゲン、 $-CN$ 、置換もしくは非置換の $C1-C5$ アルキル、 $-CD_3$ 、または $C3-C6$ シクロアルキルである。いくつかの実施形態では、 R_3 は、H、ハロゲン、 $-CN$ 、置換もしくは非置換の $C1-C5$ アルキル、または $C3-C6$ シクロアルキルである。いくつかの実施形態では、 R_3 は、H、D、ハロゲン、 $-CN$ 、置換または非置換の $C1-C5$ アルキル、 $-CD_3$ である。いくつかの実施形態では、 R_3 は、H、ハロゲン、 $-CN$ 、または置換もしくは非置換の $C1-C5$ アルキルである。いくつかの実施形態では、その $C1-C5$ アルキルは、メチルまたはエチルである。いくつかの実施形態では、その $C1-C5$ アルキルは、メチルである。いくつかの実施形態では、そのハロゲンは、Fである。いくつかの実施形態では、その $C2-C6$ アルケニルは、エテニル、プロペニルまたはイソプロペニルである。いくつかの実施形態では、その置換または非置換の $C2-C6$ アルキニルは、置換または非置換のエチニル、プロピニルまたはブチニルである。いくつかの実施形態では、その置換または非置換の $C3-C6$ シクロアルキルは、置換または非置換のシクロプロピルまたはシクロブチルである。いくつかの実施形態では、その置換または非置換の $C3-C6$ シクロアルキルは、置換または非置換のシクロプロピルである。いくつかの実施形態では、その置換または非置換の $C3-C6$ ヘテロシクロアルキルは、置換または非置換のアゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニルまたはチオモルホリニルである。いくつかの実施形態では、その置換または非置換のアリールは、置換または非置換のフェニルである。いくつかの実施形態では、その置換または非置換のヘテロアリールは、置換または非置換のオキサゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、ピラゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、ピリジニルまたはピリミジニルである。いくつかの実施形態では、 R_3 は、H、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-CH=CH_2$ 、 $-C(Me)=CH_2$ 、 $-CH=CH(Me)$ 、 $-C\equiv CH$ 、 $-C\equiv C(Me)$ 、シクロプロピル、シクロブチル、フェニルまたはピリジニルである。

10

20

30

40

【0043】

式(1)のいくつかの実施形態では、 R_3 は、H、ハロゲン、置換もしくは非置換の $C1-C10$ アルキル、置換もしくは非置換の $C2-C10$ アルケニル、置換もしくは非置換の $C2-C10$ アルキニル、置換もしくは非置換の $C3-C10$ シクロアルキル、置換もしくは非置換の $C3-C10$ シクロアルケニル、置換もしくは非置換の $C3-C10$ ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換の $C3-C10$ ヘテロシクロアルケニル、置換もしくは非置換のアリール、または置換もしくは非置換のヘテロアリールである。上述の置換または非置換の $C1-C10$ アルキル、置換または非置換の $C2-C10$ アルケニル、置換または非置換の $C2-C10$ アルキニル、置換または非置換の $C3-C10$ シクロアルキル、置換または非置換の $C3-C10$ シクロアルケニル、置換または非置換のアリ

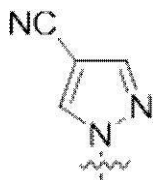
50

ール、置換または非置換のヘテロアリールのいずれも、適することができる。

【0044】

いくつかの実施形態では、 R_3 は、 H 、 $-D$ 、 $-CH_3$ 、 $-CD_3$ 、 $-CN$ 、置換もしくは非置換のシクロプロピル、置換もしくは非置換の $C1-C10$ ハロアルキル、置換もしくは非置換の $C3-C10$ ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換の $C3-C10$ ヘテロシクロアルケニル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、 $-X$ 、または

【化3】



10

であり、

X は、 Cl 、 F 、 Br 及び I からなる群から選択されている。

【0045】

いくつかの実施形態では、 R_3 は、 $-CH_3$ （例えば、図3A～図3Fの式(8)～(13)における場合）、置換もしくは非置換のシクロプロピル（例えば、図4A～図4Fの式(14)～(19)における場合）、置換もしくは非置換の $C3-C10$ ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換の $C3-C10$ ヘテロシクロアルケニル（例えば、図7A～図7Lの式(32)～(37)及び(32')～(37')における場合）、ハロゲン（例えば、図5G～5Lの式(20')～(25')における場合。そのハロゲンは、 X によって表されている）、または置換もしくは非置換の $C1-C10$ ハロアルキル（例えば、図5A～図5Fの式(20)～(25)における場合。その $C1-C10$ ハロゲンは、 RX によって表されている）である。いくつかの実施形態では、そのハロゲンは、 Cl 、 F 、 Br または I である。いくつかの実施形態では、そのハロゲンは、 Cl または F である。いくつかの実施形態では、そのハロゲンは、 Br または I である。いくつかの実施形態では、そのハロゲンは、 Cl である。いくつかの実施形態では、そのハロゲンは、 F である。いくつかの実施形態では、そのハロゲンは、 Br である。いくつかの実施形態では、そのハロゲンは、 I である。いくつかの実施形態では、 R_3 は、 $C1-C10$ ハロアルキルである。いくつかの実施形態では、その $C1-C10$ ハロアルキルは、 $-CXH_2$ 、 $-CX_2H$ 、 $-CX_3$ 、 $-CH_2CXH_2$ 、 $-CH_2CX_2H$ または $-CH_2CX_3$ であり、その X は、 Cl 、 F 、 Br または I である。いくつかの実施形態では、その $C1-C10$ ハロアルキルは、 $-CClH_2$ 、 $-CCl_2H$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CFH_2$ 、 $-CF_2H$ 、 $-CF_3$ 、 $-CBrH_2$ 、 $-CBr_2H$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CIH_2$ 、 $-CI_2H$ 、 $-CI_3$ 、 $-CClFH$ 、 $-CClBrH$ 、 $-CCl(I)H$ 、 $-CFBrH$ 、 $-CF(I)H$ 、 $-CBr(I)H$ 、 $-CCl_2F$ 、 $-CClF_2$ 、 $-CCl_2Br$ 、 $-CClBr_2$ 、 $-CCl_2(I)$ 、 $-CCl(I)_2$ 、 $-CF_2Br$ 、 $-CFBr_2$ 、 $-CF_2(I)$ 、 $-CF(I)_2$ などである（そのヨウ素のいくつかは、例示目的で、 (I) として示されている）。いくつかの実施形態では、その $C1-C10$ ハロアルキルは、 $-CFH_2$ （例えば、図6A～図6Fの式(26)～(31)）、 $-CF_2H$ 、 $-CF_3$ 、 CH_2CFH_2 、 $-CH_2CF_2H$ または $-CH_2CF_3$ である。

20

30

40

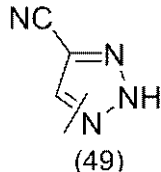
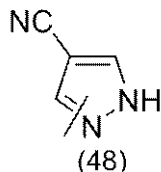
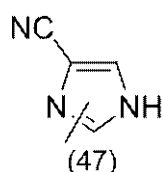
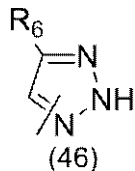
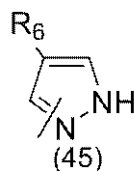
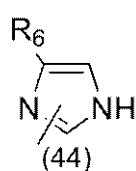
【0046】

いくつかの実施形態では、 R_3 は、

50

複素環式環であり、

【化 7】



10

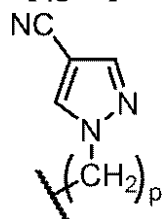
式中、 R_6 は、H、置換もしくは非置換のアルキルもしくはヘテロアルキル、置換もしくは非置換のアルケニルもしくはヘテロアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニルもしくはヘテロアルキニル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルケニル、置換もしくは非置換のヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換のヘテロシクロアルケニル、またはこれらを組み合わせたものである。

【0051】

いくつかの実施形態では、 R_3 は、

20

【化 8】



であり、

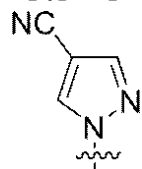
式中、 p は、1～5の整数である。いくつかの実施形態では、 p は、1である。いくつかの実施形態では、 p は、2である。いくつかの実施形態では、 p は、3である。いくつかの実施形態では、 p は、4である。いくつかの実施形態では、 p は、5である。

30

【0052】

いくつかの実施形態では、 R_3 は、

【化 9】



である。

40

【0053】

いくつかの実施形態では、 R_6 は、Hである。いくつかの実施形態では、 R_6 は、Dである。

【0054】

式(1)のいくつかの実施形態では、 m は、0であり、 n は、1、2または3である。いくつかの実施形態では、 m は、1であり、 n は、0、1、2または3である。いくつかの実施形態では、 m は、2であり、 n は、0、1、2または3である。いくつかの実施形態では、 m は、3であり、 n は、0、1、2または3である。いくつかの実施形態では、 n は、0であり、 m は、1、2または3である。いくつかの実施形態では、 n は、1であ

50

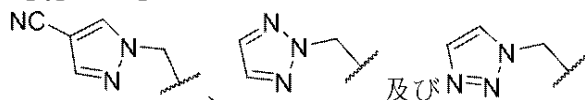
り、 m は、0、1、2または3である。いくつかの実施形態では、 n は、2であり、 m は、0、1、2または3である。いくつかの実施形態では、 n は、3であり、 m は、0、1、2または3である。式(I)のさらなる実施形態では、 m は、1であり、 n は、1である(例えば、式(2)~(43)、(20')~(25')及び(32')~(37')の場合。図2A~図8F)。いくつかの実施形態では、 m は、2であり、 n は、1である。いくつかの実施形態では、 m は、3であり、 n は、0である。

【0055】

式(1)のいくつかの実施形態では、 R_1 、 R_2 、 R_4 及び R_5 はそれぞれ、H、D、 $-CH_3$ 、 $-CD_3$ 、 $-C_2H_5$ 、 $-C_3H_7$ 、 $-C_4H_9$ 、 $-C_5H_{11}$ 及び $-C_6H_{13}$ からなる群から選択されており、 R_3 は、H、D、F、 $-CH_3$ 、 $-CD_3$ 、 $-CH_2$ -シクロプロピル、 $-CH_2OH$ 、 $-COOH$ 、 $-CH_2CN$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-C\equiv CH$ 、 $-シクロプロピル$ 、 $-CN$ 、

10

【化10】



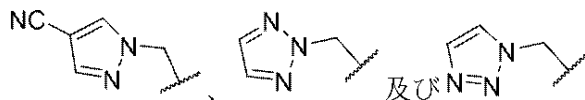
からなる群から選択されている。いくつかの実施形態では、 R_3 は、H、D、F、 $-CH_3$ 、 $-CD_3$ 及び $-CN$ からなる群から選択されている。

【0056】

式(1)のいくつかの実施形態では、 R_1 、 R_2 、 R_4 及び R_5 はそれぞれ、H、D、 $-CH_3$ 、 $-CD_3$ 、 $-C_2H_5$ 、 $-C_3H_7$ 、 $-C_4H_9$ 、 $-C_5H_{11}$ 及び $-C_6H_{13}$ からなる群から選択されており、 R_3 は、H、F、 $-CH_3$ 、 $-CH_2$ -シクロプロピル、 $-CH_2OH$ 、 $-COOH$ 、 $-CH_2CN$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-C\equiv CH$ 、 $-シクロプロピル$ 、 $-CN$ 、

20

【化11】



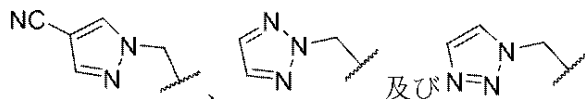
からなる群から選択されている。

【0057】

式(1)のいくつかの実施形態では、 R_1 、 R_2 、 R_4 及び R_5 はそれぞれ、H、 $-CH_3$ 、 $-C_2H_5$ 、 $-C_3H_7$ 、 $-C_4H_9$ 、 $-C_5H_{11}$ 及び $-C_6H_{13}$ からなる群から選択されており、 R_3 は、H、F、 $-CH_3$ 、 $-CH_2$ -シクロプロピル、 $-CH_2OH$ 、 $-COOH$ 、 $-CH_2CN$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-C\equiv CH$ 、 $-シクロプロピル$ 、 $-CN$ 、

30

【化12】



からなる群から選択されている。

40

【0058】

式(1)のいくつかの実施形態では、 R_1 、 R_2 、 R_4 及び R_5 はそれぞれ、H、 $-CH_3$ 、 $-C_2H_5$ 、 $-C_3H_7$ 、 $-C_4H_9$ 、 $-C_5H_{11}$ 及び $-C_6H_{13}$ からなる群から選択されており、 R_3 は、H、D、F、 $-CH_3$ 、 $-CD_3$ 、 $-CH_2$ -シクロプロピル、 $-CH_2OH$ 、 $-COOH$ 、 $-CH_2CN$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-C\equiv CH$ 、 $-シクロプロピル$ 及び $-CN$ からなる群から選択されている。

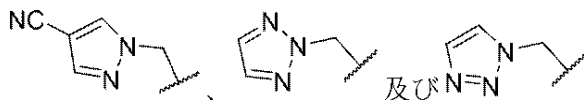
【0059】

式(1)のいくつかの実施形態では、 R_1 及び R_2 はそれぞれ独立して、H、 $-CH_3$ 、 $-C_2H_5$ 、 $-C_3H_7$ 、 $-C_4H_9$ 、 $-C_5H_{11}$ 及び $-C_6H_{13}$ からなる群から選択されており、 R_3 は、H、F、 $-CH_3$ 、 $-CH_2$ -シクロプロピル、 $-CH_2OH$ 、

50

—COOH、—CH₂CN、—CH₂F、—CHF₂、—CH₂CF₃、—C≡CH、—シクロプロピル、—CN、

【化13】



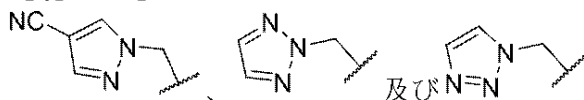
からなる群から選択されており、R₄及びR₅はそれぞれ、Hである。

【0060】

式(1)のいくつかの実施形態では、R₁、R₂、R₄及びR₅はそれぞれ独立して、Hまたは—CH₃であり、R₃は、H、F、—CH₃、—CH₂—シクロプロピル、—CH₂OH、—COOH、—CH₂CN、—CH₂F、—CHF₂、—CH₂CF₃、—C≡CH、—シクロプロピル、—CN、

10

【化14】



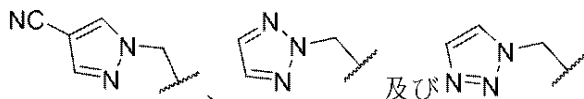
からなる群から選択されている。

【0061】

式(1)のいくつかの実施形態では、R₁及びR₂はそれぞれ独立して、Hまたは—CH₃であり、R₃は、H、F、—CH₃、—CH₂—シクロプロピル、—CH₂OH、—COOH、—CH₂CN、—CH₂F、—CHF₂、—CH₂CF₃、—C≡CH、—シクロプロピル、—CN、

20

【化15】



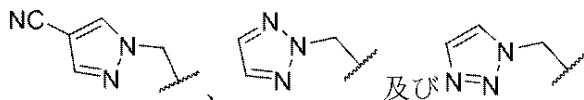
からなる群から選択されており、R₄及びR₅は、Hである。

【0062】

式(1)のいくつかの実施形態では、R₁、R₂、R₄及びR₅はそれぞれ、Hであり、R₃は、H、F、—CH₃、—CH₂—シクロプロピル、—CH₂OH、—COOH、—CH₂CN、—CH₂F、—CHF₂、—CH₂CF₃、—C≡CH、—シクロプロピル、—CN、

30

【化16】



からなる群から選択されている。

【0063】

式(1)のいくつかの実施形態では、R₁、R₂、R₄及びR₅はそれぞれ、H、—CH₃、—C₂H₅、—C₃H₇、—C₄H₉、—C₅H₁₁及び—C₆H₁₃からなる群から選択されており、R₃は、H、F及び—CNからなる群から選択されている。

40

【0064】

式(1)のいくつかの実施形態では、R₁及びR₂はそれぞれ独立して、H、—CH₃、—C₂H₅、—C₃H₇、—C₄H₉、—C₅H₁₁及び—C₆H₁₃からなる群から選択されており、R₃は、H、F及び—CNからなる群から選択されており、R₄及びR₅はそれぞれ、Hである。

【0065】

式(1)のいくつかの実施形態では、R₁、R₂、R₄及びR₅はそれぞれ独立して、Hまたは—CH₃であり、R₃は、H、F及び—CNからなる群から選択されている。

【0066】

50

式(1)のいくつかの実施形態では、 R_1 及び R_2 はそれぞれ独立して、Hまたは $-CH_3$ であり、 R_3 は、H、F及び $-CN$ からなる群から選択されており、 R_4 及び R_5 は、Hである。

【0067】

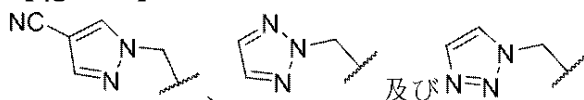
式(1)のいくつかの実施形態では、 R_1 、 R_2 、 R_4 及び R_5 はそれぞれ、Hであり、 R_3 は、H、F及び $-CN$ からなる群から選択されている。

【0068】

式(1)のいくつかの実施形態では、 m は、1であり、 n は、1であり、 R_1 、 R_2 、 R_4 及び R_5 はそれぞれ、H、D、 $-CH_3$ 、 $-CD_3$ 、 $-C_2H_5$ 、 $-C_3H_7$ 、 $-C_4H_9$ 、 $-C_5H_{11}$ 及び $-C_6H_{13}$ からなる群から選択されており、 R_3 は、H、D、F、 $-CH_3$ 、 $-CD_3$ 、 $-CH_2$ -シクロプロピル、 $-CH_2OH$ 、 $-COOH$ 、 $-CH_2CN$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-C\equiv CH$ 、 $-シクロプロピル$ 、 $-CN$ 、

10

【化17】



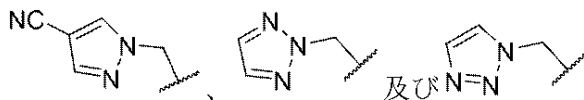
からなる群から選択されている。

【0069】

式(1)のいくつかの実施形態では、 m は、1であり、 n は、1であり、 R_1 、 R_2 、 R_4 及び R_5 はそれぞれ、H、 $-CH_3$ 、 $-C_2H_5$ 、 $-C_3H_7$ 、 $-C_4H_9$ 、 $-C_5H_{11}$ 及び $-C_6H_{13}$ からなる群から選択されており、 R_3 は、H、D、F、 $-CH_3$ 、 $-CD_3$ 、 $-CH_2$ -シクロプロピル、 $-CH_2OH$ 、 $-COOH$ 、 $-CH_2CN$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-C\equiv CH$ 、 $-シクロプロピル$ 、 $-CN$ 、

20

【化18】



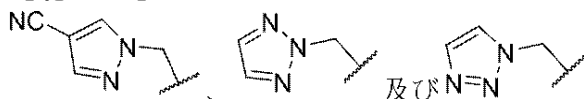
からなる群から選択されている。

【0070】

式(1)のいくつかの実施形態では、 m は、1であり、 n は、1であり、 R_1 、 R_2 、 R_4 及び R_5 はそれぞれ、H、 $-CH_3$ 、 $-C_2H_5$ 、 $-C_3H_7$ 、 $-C_4H_9$ 、 $-C_5H_{11}$ 及び $-C_6H_{13}$ からなる群から選択されており、 R_3 は、H、F、 $-CH_3$ 、 $-CH_2$ -シクロプロピル、 $-CH_2OH$ 、 $-COOH$ 、 $-CH_2CN$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-C\equiv CH$ 、 $-シクロプロピル$ 、 $-CN$ 、

30

【化19】



からなる群から選択されている。

40

【0071】

式(1)のいくつかの実施形態では、 m は、1であり、 n は、1であり、 R_1 、 R_2 、 R_4 及び R_5 はそれぞれ、H、D、 $-CH_3$ 、 $-CD_3$ 、 $-C_2H_5$ 、 $-C_3H_7$ 、 $-C_4H_9$ 、 $-C_5H_{11}$ 及び $-C_6H_{13}$ からなる群から選択されており、 R_3 は、H、D、F、 $-CH_3$ 、 $-CD_3$ 、 $-CH_2$ -シクロプロピル、 $-CH_2OH$ 、 $-COOH$ 、 $-CH_2CN$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-C\equiv CH$ 、 $-シクロプロピル$ 及び $-CN$ からなる群から選択されている。

【0072】

式(1)のいくつかの実施形態では、 m は、1であり、 n は、1であり、 R_1 、 R_2 、 R_4 及び R_5 はそれぞれ、H、D、 $-CH_3$ 、 $-CD_3$ 、 $-C_2H_5$ 、 $-C_3H_7$ 、 $-C_4$

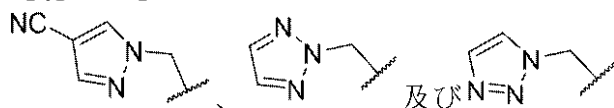
50

H₉、 $-C_5H_{11}$ 及び $-C_6H_{13}$ からなる群から選択されており、R₃ は、H、F、 $-CH_3$ 、 $-CH_2$ -シクロプロピル、 $-CH_2OH$ 、 $-COOH$ 、 $-CH_2CN$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-C\equiv CH$ 、 $-シクロプロピル$ 及び $-CN$ からなる群から選択されている。

【0073】

式(1)のいくつかの実施形態では、mは、1であり、nは、1であり、R₁、R₂、R₄ 及び R₅ はそれぞれ、H 及び $-CH_3$ からなる群から選択されており、R₃ は、H、F、 $-CH_3$ 、 $-CH_2$ -シクロプロピル、 $-CH_2OH$ 、 $-COOH$ 、 $-CH_2CN$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-C\equiv CH$ 、 $-シクロプロピル$ 、 $-CN$ 、

【化20】



10

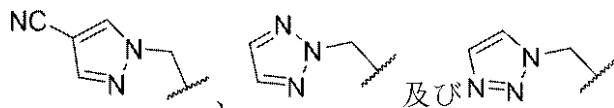
からなる群から選択されている。

【0074】

式(1)のいくつかの実施形態では、mは、1であり、nは、1であり、R₁、R₂、R₄ 及び R₅ はそれぞれ、H であり、R₃ は、H、F、 $-CH_3$ 、 $-CH_2$ -シクロプロピル、 $-CH_2OH$ 、 $-COOH$ 、 $-CH_2CN$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-C\equiv CH$ 、 $-シクロプロピル$ 、 $-CN$ 、

20

【化21】



からなる群から選択されている。

【0075】

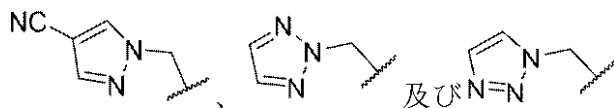
式(1)のいくつかの実施形態では、mは、1であり、nは、1であり、R₁、R₂、R₄ 及び R₅ はそれぞれ、H 及び $-CH_3$ からなる群から選択されており、R₃ は、H、F 及び $-CN$ からなる群から選択されている。

30

【0076】

式(1)のいくつかの実施形態では、mは、2であり、nは、1であり、R₁、R₂、R₄ 及び R₅ はそれぞれ、H、 $-CH_3$ 、 $-C_2H_5$ 、 $-C_3H_7$ 、 $-C_4H_9$ 、 $-C_5H_{11}$ 及び $-C_6H_{13}$ からなる群から選択されており、R₃ は、H、F、 $-CH_3$ 、 $-CH_2$ -シクロプロピル、 $-CH_2OH$ 、 $-COOH$ 、 $-CH_2CN$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-C\equiv CH$ 、 $-シクロプロピル$ 、 $-CN$ 、

【化22】



40

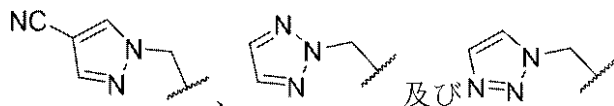
からなる群から選択されている。

【0077】

式(1)のいくつかの実施形態では、mは、2であり、nは、1であり、R₁、R₂、R₄ 及び R₅ はそれぞれ、H 及び $-CH_3$ からなる群から選択されており、R₃ は、H、F、 $-CH_3$ 、 $-CH_2$ -シクロプロピル、 $-CH_2OH$ 、 $-COOH$ 、 $-CH_2CN$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-C\equiv CH$ 、 $-シクロプロピル$ 、 $-CN$ 、

50

【化 2 3】



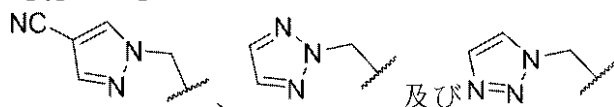
からなる群から選択されている。

【0078】

式(1)のいくつかの実施形態では、 m は、2であり、 n は、1であり、 R_1 、 R_2 、 R_4 及び R_5 はそれぞれ、 H であり、 R_3 は、 H 、 F 、 $-CH_3$ 、 $-CH_2$ -シクロプロピル、 $-CH_2OH$ 、 $-COOH$ 、 $-CH_2CN$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-C\equiv CH$ 、 $-シクロプロピル$ 、 $-CN$ 、

10

【化 2 4】



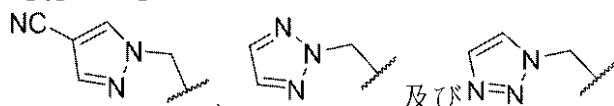
からなる群から選択されている。

【0079】

式(1)のいくつかの実施形態では、 m は、3であり、 n は、0であり、 R_1 、 R_2 、 R_4 及び R_5 はそれぞれ、 H 、 $-CH_3$ 、 $-C_2H_5$ 、 $-C_3H_7$ 、 $-C_4H_9$ 、 $-C_5H_{11}$ 及び $-C_6H_{13}$ からなる群から選択されており、 R_3 は、 H 、 F 、 $-CH_3$ 、 $-CH_2$ -シクロプロピル、 $-CH_2OH$ 、 $-COOH$ 、 $-CH_2CN$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-C\equiv CH$ 、 $-シクロプロピル$ 、 $-CN$ 、

20

【化 2 5】



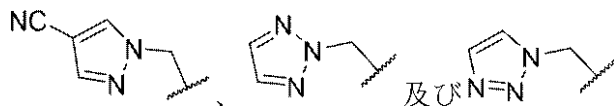
からなる群から選択されている。

【0080】

式(1)のいくつかの実施形態では、 m は、3であり、 n は、0であり、 R_1 、 R_2 、 R_4 及び R_5 はそれぞれ、 H 及び $-CH_3$ からなる群から選択されており、 R_3 は、 H 、 F 、 $-CH_3$ 、 $-CH_2$ -シクロプロピル、 $-CH_2OH$ 、 $-COOH$ 、 $-CH_2CN$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-C\equiv CH$ 、 $-シクロプロピル$ 、 $-CN$ 、

30

【化 2 6】



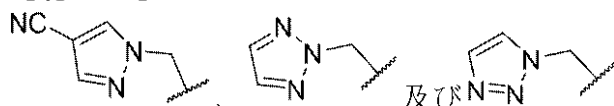
からなる群から選択されている。

40

【0081】

式(1)のいくつかの実施形態では、 m は、3であり、 n は、0であり、 R_1 、 R_2 、 R_4 及び R_5 はそれぞれ、 H であり、 R_3 は、 H 、 F 、 $-CH_3$ 、 $-CH_2$ -シクロプロピル、 $-CH_2OH$ 、 $-COOH$ 、 $-CH_2CN$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-C\equiv CH$ 、 $-シクロプロピル$ 、 $-CN$ 、

【化 2 7】



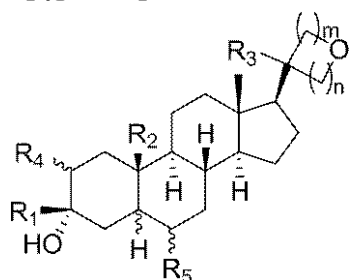
50

からなる群から選択されている。

【0082】

いくつかの実施形態では、式（１）のニューロアクティブステロイドは、下記による構造、

【化２８】



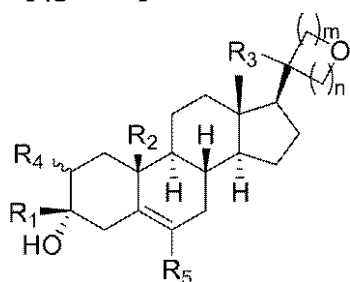
10

その異性体の１つ以上、またはその薬学的に許容される塩を有する。

【0083】

いくつかの実施形態では、式（１）のニューロアクティブステロイドは、下記による構造、

【化２９】



20

その異性体の１つ以上、またはその薬学的に許容される塩を有する。

【0084】

本発明に適するニューロアクティブステロイドは、置換もしくは非置換のＣ３－Ｃ１０シクロアルキル、置換もしくは非置換のＣ３－Ｃ１０シクロアルケニル、置換もしくは非置換のＣ３－Ｃ１０ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換のＣ３－Ｃ１０ヘテロシクロアルケニル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、またはこれらを組み合わせたものであるＲ_１、Ｒ_２、Ｒ_３、Ｒ_４及びＲ_５の少なくとも１つを含むことができる。そのＲ_１、Ｒ_２、Ｒ_３、Ｒ_４及びＲ_５の少なくとも１つは、Ｃ１－Ｃ１０ハロアルキルであることができ、そのハロゲンは、Ｃｌ、Ｆ、Ｂｒ及びＩからなる群から選択されている。そのハロゲン置換は、１つ以上の炭素原子上のものであることができる。１つの炭素原子は、同じまたは異なるハロゲン置換を１つ以上有することができる。

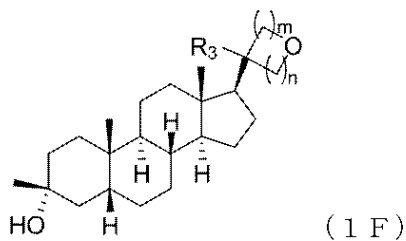
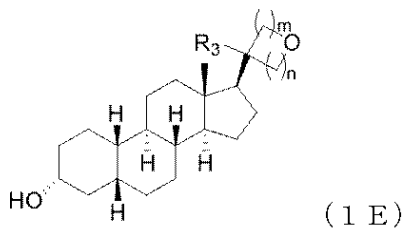
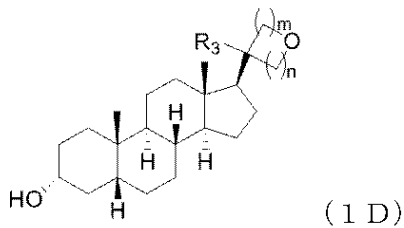
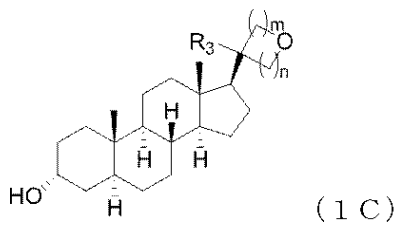
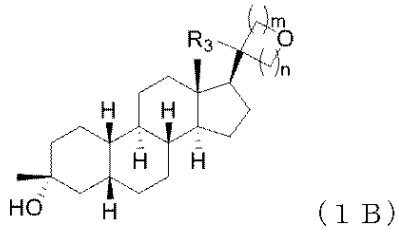
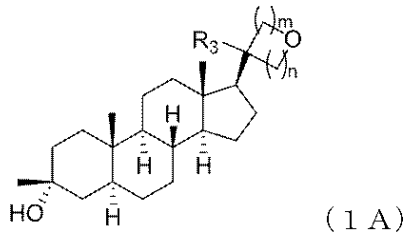
30

【0085】

いくつかの実施形態では、本開示のニューロアクティブステロイドは、下記による構造、

40

【化 3 0】



またはその薬学的に許容される塩を有し、式中、 R_3 、 m 及び n は、上で、式(1)において定義したとおりである。

【0086】

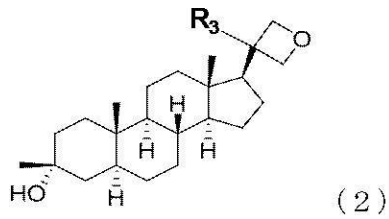
式(1A)～式(1F)のいくつかの実施形態では、 m は、0であり、 n は、1、2または3である。いくつかの実施形態では、 m は、1であり、 n は、0、1、2または3である。いくつかの実施形態では、 m は、2であり、 n は、0、1、2または3である。いくつかの実施形態では、 m は、3であり、 n は、0、1、2または3である。いくつかの実施形態では、 n は、0であり、 m は、1、2または3である。いくつかの実施形態では、 n は、1であり、 m は、0、1、2または3である。いくつかの実施形態では、 n は、2であり、 m は、0、1、2または3である。いくつかの実施形態では、 n は、3であり

、 m は、0、1、2または3である。いくつかの実施形態では、 m は、1であり、 n は、1である。いくつかの実施形態では、 m は、2であり、 n は、1である。いくつかの実施形態では、 m は、3であり、 n は、0である。

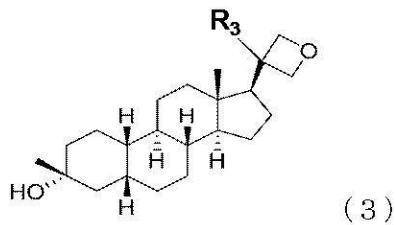
【0087】

いくつかの実施形態では、本開示のニューロアクティブステロイドは、下記による構造

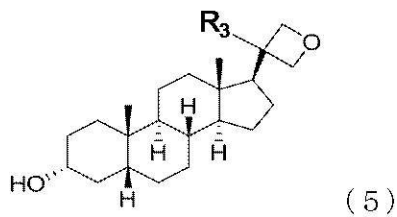
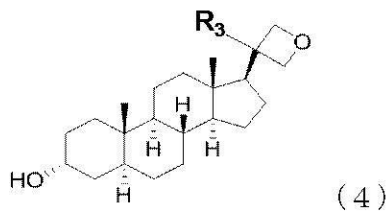
【化31】



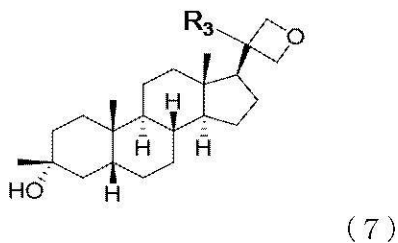
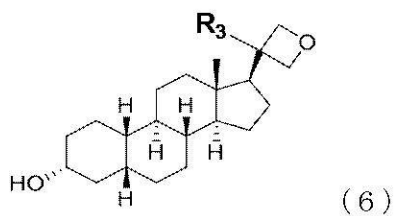
10



20



30



40

またはその薬学的に許容される塩を有し、式中、 R_3 は、上で、式(1)において定義したとおりである。

【0088】

いくつかの実施形態では、本開示のニューロアクティブステロイドは、図8A～図8Fに示されているような式(38)～(43)の化合物である。

50

【0089】

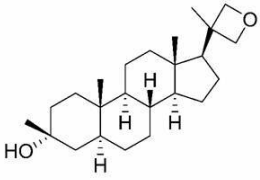
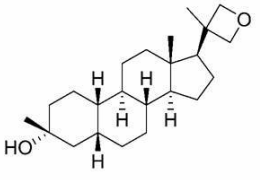
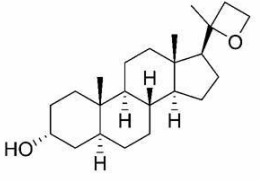
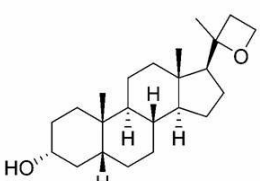
いくつかの実施形態では、本開示のニューロアクティブステロイドは、図2A～図8Fに示されているような式(2)～(43)、(20')～(25')及び(32')～(37')の化合物である。

【0090】

いくつかの実施形態では、式(1)のニューロアクティブステロイドは、以下に示されている表1の化合物、またはその薬学的に許容される塩である。

【表1-1】

表1 本開示の化合物

実施例番号	構造	名称
1		(3R, 5S, 8R, 9S, 10S, 13S, 14S, 17S) - 3, 10, 13-トリメチル-17-(3-メチルオキセタン-3-イル) - 1, 2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 11, 12, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロシクロペンタ [a] フェナントレン-3-オール
2		(3R, 5R, 8R, 9R, 10S, 13S, 14S, 17S) - 3, 13-ジメチル-17-(3-メチルオキセタン-3-イル) - 2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ [a] フェナントレン-3-オール
3		(3R, 5S, 8R, 9S, 10S, 13S, 14S, 17S) - 10, 13-ジメチル-17-(2-メチルオキセタン-2-イル) - 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 11, 12, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ [a] フェナントレン-3-オール
4		(3R, 5R, 8R, 9S, 10S, 13S, 14S, 17S) - 10, 13-ジメチル-17-(2-メチルオキセタン-2-イル) - 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 11, 12, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ [a] フェナントレン-3-オール

10

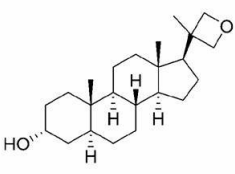
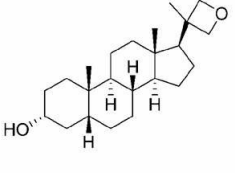
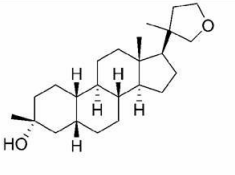
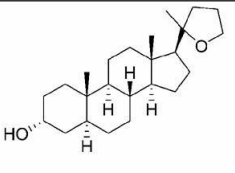
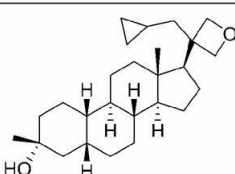
20

30

40

50

【表 1 - 2】

5		(3R, 5S, 8R, 9S, 10S, 13S, 14S, 17S) - 10, 13-ジメチル-17-(3-メチルオキシエタン-3-イル) - 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 11, 12, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ [a] フェナントレン-3-オール
6		(3R, 5R, 8R, 9S, 10S, 13S, 14S, 17S) - 10, 13-ジメチル-17-(3-メチルオキシエタン-3-イル) - 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 11, 12, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ [a] フェナントレン-3-オール
7		(3R, 5R, 8R, 9R, 10S, 13S, 14S, 17S) - 3, 13-ジメチル-17-(3-メチルテトラヒドロフラン-3-イル) - 2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ [a] フェナントレン-3-オール
8		(3R, 5S, 8R, 9S, 10S, 13S, 14S, 17S) - 10, 13-ジメチル-17-(2-メチルテトラヒドロフラン-2-イル) - 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 11, 12, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ [a] フェナントレン-3-オール
9		(3R, 5R, 8R, 9R, 10S, 13S, 14S, 17S) - 17-[3-(シクロプロピルメチル)オキシエタン-3-イル] - 3, 13-ジメチル-2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ [a] フェナントレン-3-オール

10

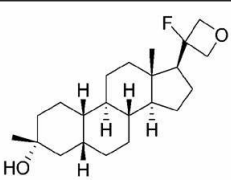
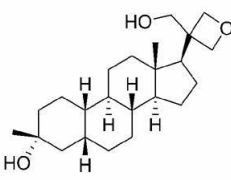
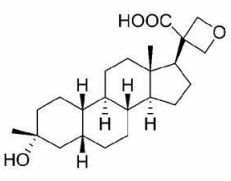
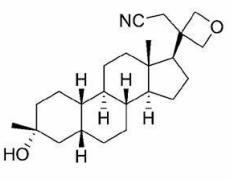
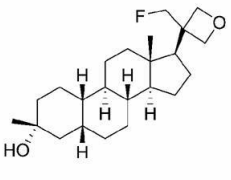
20

30

40

50

【表 1 - 3】

1 0		(3R, 5R, 8R, 9R, 10S, 13S, 14S, 17S) - 17 - (3-フルオロオキシetan-3-イル) - 3, 13-ジメチル-2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ [a] フェナントレン-3-オール
1 1		(3R, 5R, 8R, 9R, 10S, 13S, 14S, 17S) - 17 - [3-(ヒドロキシメチル) オキシetan-3-イル] - 3, 13-ジメチル-2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ [a] フェナントレン-3-オール
1 2		3 - [(3R, 5R, 8R, 9R, 10S, 13S, 14S, 17S) - 3-ヒドロキシ-3, 13-ジメチル-2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ [a] フェナントレン-17-イル] オキシetan-3-カルボン酸
1 3		2 - [3 - [(3R, 5R, 8R, 9R, 10S, 13S, 14S, 17S) - 3-ヒドロキシ-3, 13-ジメチル-2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ [a] フェナントレン-17-イル] オキシetan-3-イル] アセトニトリル
1 4		(3R, 5R, 8R, 9R, 10S, 13S, 14S, 17S) - 17 - [3-(フルオロメチル) オキシetan-3-イル] - 3, 13-ジメチル-2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ [a] フェナントレン-3-オール

10

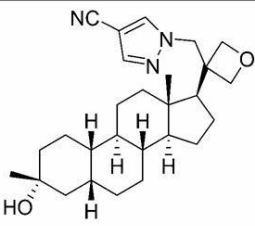
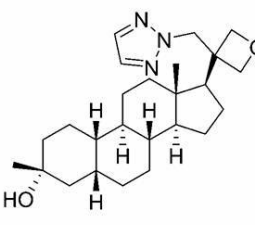
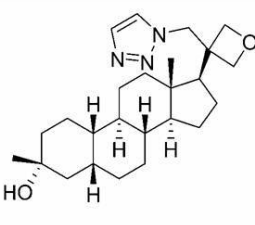
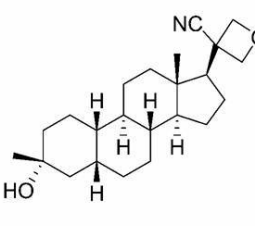
20

30

40

50

【表 1 - 4】

15		1-[[3-[(3R, 5R, 8R, 9R, 10S, 13S, 14S, 17S)-3-ヒドロキシ-3, 13-ジメチル-2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ [a] フェナントレン-17-イル] オキセタン-3-イル] メチル] ピラゾール-4-カルボニトリル
16		(3R, 5R, 8R, 9R, 10S, 13S, 14S, 17S)-3, 13-ジメチル-17-[3-(トリアゾール-2-イルメチル) オキセタン-3-イル]-2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ [a] フェナントレン-3-オール
17		(3R, 5R, 8R, 9R, 10S, 13S, 14S, 17S)-3, 13-ジメチル-17-[3-(トリアゾール-1-イルメチル) オキセタン-3-イル]-2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ [a] フェナントレン-3-オール
18		3-((3R, 5R, 8R, 9R, 10S, 13S, 14S, 17S)-3-ヒドロキシ-3, 13-ジメチル-2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ [a] フェナントレン-17-イル) オキセタン-3-カルボニトリル

10

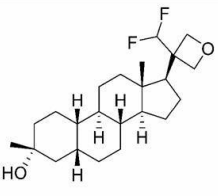
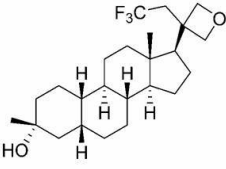
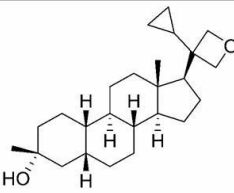
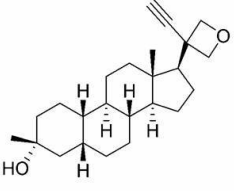
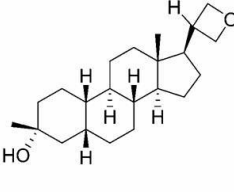
20

30

40

50

【表 1 - 5】

19		(3R, 5R, 8R, 9R, 10S, 13S, 14S, 17S) -17- [3- (ジフルオロメチル) オキシタン-3-イル] -3, 13-ジメチル-2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ [a] フェナントレン-3-オール
20		(3R, 5R, 8R, 9R, 10S, 13S, 14S, 17S) -3, 13-ジメチル-17- (3- (2, 2, 2-トリフルオロエチル) オキシタン-3-イル) -2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ [a] フェナントレン-3-オール
21		(3R, 5R, 8R, 9R, 10S, 13S, 14S, 17S) -17- (3-シクロプロピルオキシタン-3-イル) -3, 13-ジメチル-2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ [a] フェナントレン-3-オール
22		(3R, 5R, 8R, 9R, 10S, 13S, 14S, 17S) -17- (3-エチニルオキシタン-3-イル) -3, 13-ジメチル-2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ [a] フェナントレン-3-オール
23		(3R, 5R, 8R, 9R, 10S, 13S, 14S, 17R) -17- (オキシタン-3-イル) -3, 13-ジメチル-2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ [a] フェナントレン-3-オール

10

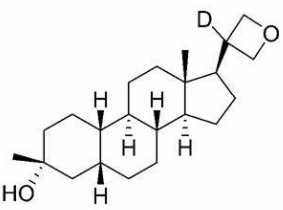
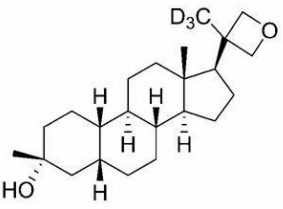
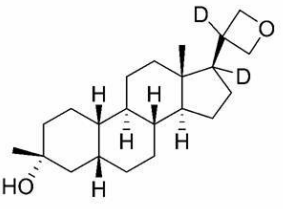
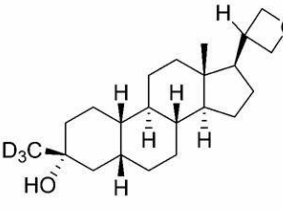
20

30

40

50

【表 1 - 6】

24		(3R, 5R, 8R, 9R, 10S, 13S, 14S, 17R) - 3, 13-ジメチル-17- (オキセタン-3-イル-3-d) - 2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ [a] フェナントレン-3-オール
25		(3R, 5R, 8R, 9R, 10S, 13S, 14S, 17S) - 3, 13-ジメチル-17- (3- (メチル-d3) オキセタン-3-イル) - 2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ [a] フェナントレン-3-オール
26		(3R, 5R, 8R, 9R, 10S, 13S, 14S, 17R) - 3, 13-ジメチル-17- (オキセタン-3-イル-3-d) - 2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ [a] フェナントレン-17-d-3-オール
27		(3R, 5R, 8R, 9R, 10S, 13S, 14S, 17R) - 13-メチル-3- (メチル-d3) -17- (オキセタン-3-イル) - 2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ [a] フェナントレン-3-オール

10

20

30

40

【0091】

本開示は、疾患を治療するための医薬組成物に対するものでもある。

【0092】

いくつかの実施形態では、その医薬組成物は、本明細書に開示されているニューロアクティブステロイド (NAS)、その異性体の1つ以上、その薬学的に許容される塩、またはこれらを組み合わせたものと、薬学的に許容される賦形剤とを含む。

【0093】

50

いくつかの実施形態では、その医薬組成物は、式（１）の化合物、その異性体の１つ以上、その薬学的に許容される塩、またはこれらを組み合わせたものと、薬学的に許容される賦形剤とを含む。

【００９４】

いくつかの実施形態では、本開示の医薬組成物は、式（１）の化合物であって、式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 及び R_5 の少なくとも１つが、置換もしくは非置換の C_3-C_{10} シクロアルキル、置換もしくは非置換の C_3-C_{10} シクロアルケニル、置換もしくは非置換の C_3-C_{10} ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換の C_3-C_{10} ヘテロシクロアルケニル、置換もしくは非置換のアリール、または置換もしくは非置換のヘテロアリールである化合物を含む。

10

【００９５】

いくつかの実施形態では、本開示の医薬組成物は、式（１）の化合物であって、式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 及び R_5 の少なくとも１つが、 C_1-C_{10} ハロアルキルであり、そのハロゲンが、１つ以上の Cl 、 F 、 Br 、 I またはこれらを組み合わせたものである化合物を含む。そのハロゲン置換は、１つ以上の炭素原子上のものであることができる。いくつかの実施形態では、１つの炭素原子は、同じまたは異なるハロゲン置換を１つ以上有する。

【００９６】

いくつかの実施形態では、本開示の医薬組成物は、式（１Ａ）、式（１Ｂ）、式（１Ｃ）、式（１Ｄ）、式（１Ｅ）もしくは式（１Ｆ）の化合物、またはその薬学的に許容される塩、またはこれらを組み合わせたものと、薬学的に許容される賦形剤とを含む。

20

【００９７】

いくつかの実施形態では、本開示の医薬組成物は、式（２）～式（７）の化合物またはその薬学的に許容される塩と、薬学的に許容される賦形剤とを含む。

【００９８】

いくつかの実施形態では、本開示の医薬組成物は、図８Ａ～図８Ｆに示されているような式（３８）～（４３）の化合物と、薬学的に許容される賦形剤とを含む。

【００９９】

いくつかの実施形態では、本開示の医薬組成物は、図２Ａ～図８Ｆに示されているような式（２）～（４３）、（２０'）～（２５'）及び（３２'）～（３７'）の化合物と、薬学的に許容される賦形剤とを含む。

【０１００】

いくつかの実施形態では、本開示の医薬組成物は、表１の化合物と、薬学的に許容される賦形剤とを含む。

【０１０１】

本開示の医薬組成物は、式（１）、（２）～（４３）、（２０'）～（２５'）及び（３２'）～（３７'）、ならびに本明細書に開示されているその他の式に示されているもののいずれかのような上述のニューロアクティブステロイドをいずれかに組み合わせたものを含むことができる。

【０１０２】

いくつかの実施形態では、その医薬組成物は、本明細書に開示されている NAS 化合物を１つ、本明細書に開示されている NAS 化合物を２つ以上、本明細書に開示されている NAS 化合物を３つ以上、または本明細書に開示されている NAS 化合物を４つ以上含む。

40

【０１０３】

いくつかの実施形態では、その薬学的に許容される賦形剤は、界面活性剤、乳化剤、充填剤、担体、等張化剤、分散剤、粘度調整剤、再懸濁化剤、緩衝剤またはこれらを組み合わせたものを含む。

【０１０４】

医薬品賦形剤は典型的には、医薬品または薬物の活性成分（医薬品活性成分（ API ）

50

としても知られる)の特性を有さず、典型的には、その活性成分の製造プロセスもしくは包装を合理化するか、またはAPIを患者もしくはその他の対象に送達する目的で使用する。US FDAから入手可能なInactive Ingredients Database (<https://www.fda.gov/drugs/drug-approvals-and-databases/inactive-ingredients-database-download>)から入手可能な、薬学的に許容される担体、賦形剤または不活性成分が適することがある。US FDA's GRAS Substances (SCOGS) Database (<https://www.fda.gov/food/generally-recognized-safe-gras/gras-substances-scogs-database>)から入手可能な、Generally Recognized As Safe (GRAS)の食品物質のいくつかも、適することがある。

10

【0105】

いくつかの実施形態では、その薬学的に許容される賦形剤は、薬学的に許容される担体である。本開示の実施形態では、その薬学的に許容される担体は、アカシア、動物油、ベンジルアルコール、安息香酸ベンジル、ステアリン酸カルシウム、カルボマー、セトステアリルアルコール、セチルアルコール、コレステロール、シクロデキストリン、デキストロース、ジエタノールアミン、乳化ワックス、エチレングリコールパルミトステアレート、グリセリン、モノステアリン酸グリセリン、ステアリン酸グリセロール、モノオレイン酸グリセリル、モノステアリン酸グリセリル、加水、ヒスチジン、塩酸、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリン (HPBCD)、ヒプロメロース (ヒドロキシプロピルメチルセルロース (HPMC))、ラノリン、ラノリンアルコール、レシチン、中鎖トリグリセリド、金属石鹸、メチルセルロース、鈹油、リン酸一水素ナトリウム、モノエタノールアミン、オレイン酸、ポリエチレングリコール (PEG 3350、PEG 4000、PEG 6000)、ポリオキシエチレン-ポリオキシプロピレンコポリマー (ポロキサマー)、ポリオキシエチレンアルキルエーテル、ポリオキシエチレンヒマシ油、ポリオキシエチレンヒマシ油誘導体、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ステアリン酸ポリオキシエチレン、ポリソルベート、モノラウリン酸ポリオキシエチレン (20) ソルビタン (Tween (登録商標) 20、ポリソルベート 20)、モノオレイン酸ポリオキシエチレン (20) ソルビタン (Tween (登録商標) 80、ポリソルベート 80)、ポビドン、アルギン酸プロピレングリコール、生理食塩水、塩化ナトリウム、クエン酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム二水和物、水酸化ナトリウム、ラウリル硫酸ナトリウム、リン酸一ナトリウム、リン酸二ナトリウム、ソルビタンエステル、ステアリン酸、ステアリルアルコール、ヒマワリ油、トラガカント、トリエタノールアミン、植物油、水、キサンタンガムまたはこれらを組み合わせたものを含むことができる。

20

30

【0106】

いくつかの実施形態では、その薬学的に許容される担体は、デキストロース、グリセリン、ヒスチジン、塩酸、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリン (HPBCD)、ヒプロメロース (ヒドロキシプロピルメチルセルロース (HPMC))、モノラウリン酸ポリオキシエチレン (20) ソルビタン (Tween (登録商標) 20、ポリソルベート 20)、ポリエチレングリコール (PEG 3350、PEG 4000、PEG 6000)、ポリオキシエチレン-ポリオキシプロピレンコポリマー (ポロキサマー 188、ポロキサマー 407)、モノオレイン酸ポリオキシエチレン (20) ソルビタン (Tween (登録商標) 80、ポリソルベート 80)、生理食塩水、塩化ナトリウム、クエン酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム二水和物、ラウリル硫酸ナトリウム、リン酸一ナトリウム、リン酸二ナトリウムまたはこれらを組み合わせたものを含む。

40

【0107】

本開示はさらに、治療の必要な対象における疾患または状態を治療する方法に対するも

50

のであり、その方法は、その対象に、本明細書に開示されている化合物または医薬組成物を治療上有効な投与量にて、投与することを含む。本明細書に開示されている化合物及び医薬組成物、またはこれらを組み合わせたもののいずれかが、その疾患または状態の治療に適することがある。

【0108】

GABAの調節に関連する例示的なCNS疾患及び状態としては、睡眠障害（例えば不眠症）、気分障害（例えば、うつ病、気分変調性障害（例えば軽度うつ病）、双極性障害（例えばI型及び／またはII型）、不安障害（例えば、全般性不安障害（GAD）、社会不安障害）、ストレス、外傷後ストレス障害（PTSD）、強迫障害（例えば強迫性障害（OCD））、統合失調症スペクトラム障害（例えば、統合失調症、統合失調感情障害）、けいれん性疾患（例えば、てんかん（例えば、てんかん重積症（SE））、発作）、記憶及び／または認知の障害（例えば、注意障害（例えば注意欠陥多動性障害（ADHD））、認知症（例えば、アルツハイマー型認知症、レビー小体型認知症、脳血管型認知症）、運動性障害（例えば、ハンチントン病、パーキンソン病）、人格障害（例えば、反社会的人格障害、強迫性人格障害）、自閉症スペクトラム障害（ASD）（例えば、自閉症、単一遺伝子を原因とする自閉症（シナプス病、例えば、レット症候群、脆弱X症候群、アンジェルマン症候群など））、疼痛（例えば、神経病性疼痛、損傷関連疼痛症候群、急性疼痛、慢性疼痛）、外傷性脳損傷（TBI）、血管疾患（例えば、脳梗塞、虚血、血管奇形）、薬物乱用障害及び／または離脱症候群（例えば、アヘン剤中毒、コカイン中毒及び／またはアルコール中毒）、耳鳴、あるいはこれらを組み合わせたものが挙げられるが、これらに限らない。いくつかの実施形態では、CDD、MDD、PPD、本態性振戦、PTSD、SE、ESE、脆弱X症候群、パーキンソン病、治療抵抗性うつ病。いくつかの実施形態では、そのCNS疾患または状態は、CDD、MDD、PPD、過度の振戦、PTSD、SE、ESEまたは脆弱X症候群である。

10

20

【0109】

本明細書に開示されている方法のいくつかの実施形態では、その疾患または状態は、睡眠障害、不眠症、気分障害、うつ病、気分変調性障害、軽度うつ病、双極性障害、不安障害、全般性不安障害（GAD）、社会不安障害、ストレス、外傷後ストレス障害（PTSD）、強迫障害、強迫性障害（OCD）、統合失調症スペクトラム障害、統合失調症、統合失調感情障害、けいれん性疾患、てんかん、てんかん重積症（SE）、発作、記憶及び／または認知の障害、注意障害、注意欠陥多動性障害（ADHD）、認知症、アルツハイマー型認知症、レビー小体型認知症、脳血管型認知症、運動性障害、ハンチントン病、パーキンソン病、人格障害、反社会的人格障害、強迫性人格障害、自閉症スペクトラム障害（ASD）、自閉症、単一遺伝子を原因とする自閉症、シナプス病、レット症候群、脆弱X症候群、アンジェルマン症候群、神経病性疼痛、損傷関連疼痛症候群、急性疼痛、慢性疼痛、外傷性脳損傷（TBI）、血管疾患、脳梗塞、虚血、血管奇形、薬物乱用障害及び／または離脱症候群、アヘン剤中毒、コカイン中毒、アルコール中毒、耳鳴、あるいはこれらを組み合わせたものを含む。

30

【0110】

本発明の方法のいくつかの実施形態では、その疾患は、不安、大うつ病性障害、産後障害、アルツハイマー病、パーキンソン病、てんかん、限局性発作、PCDH19小児てんかん、小児遺伝性てんかん、CDKL5欠損症（CDD）、月経てんかん、點頭けいれん、脆弱X症候群、うつ病、産後うつ病または月経前症候群である。

40

【0111】

いくつかの実施形態では、本開示は、疾患を治療するための医薬の製造に、本明細書に開示されているニューロアクティブステロイドを使用することに対するものであり、その疾患は、睡眠障害、不眠症、気分障害、うつ病、気分変調性障害、軽度うつ病、双極性障害、不安障害、全般性不安障害（GAD）、社会不安障害、ストレス、外傷後ストレス障害（PTSD）、強迫障害、強迫性障害（OCD）、統合失調症スペクトラム障害、統合失調症、統合失調感情障害、けいれん性疾患、てんかん、てんかん重積症（SE）、発作

50

、記憶及び／または認知の障害、注意障害、注意欠陥多動性障害（ＡＤＨＤ）、認知症、アルツハイマー型認知症、レビー小体型認知症、脳血管型認知症、運動性障害、ハンチントン病、パーキンソン病、人格障害、反社会的人格障害、強迫性人格障害、自閉症スペクトラム障害（ＡＳＤ）、自閉症、単一遺伝子を原因とする自閉症、シナプス病、レット症候群、脆弱Ｘ症候群、アンジェルマン症候群、神経病性疼痛、損傷関連疼痛症候群、急性疼痛、慢性疼痛、外傷性脳損傷（ＴＢＩ）、血管疾患、脳梗塞、虚血、血管奇形、薬物乱用障害及び／または離脱症候群、アヘン剤中毒、コカイン中毒、アルコール中毒、耳鳴、あるいはこれらを組み合わせたものを含む。

【０１１２】

本明細書に開示されているニューロアクティブステロイド、またはこれらを組み合わせたもののいずれかが、上述の疾患及び状態の治療に適することがある。

【０１１３】

その医薬組成物は、その対象に、筋肉内（ＩＭ）注射、皮下（ＳＣ）注射、静脈内（ＩＶ）注射、経口投与、局所塗布、埋入適用またはこれらを組み合わせたものによって投与できる。

【０１１４】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示されているＮＡＳ化合物には、優れた薬効特性がある。

【０１１５】

以下では、下記の非限定的な実施例で、本開示を例示していく。

【実施例】

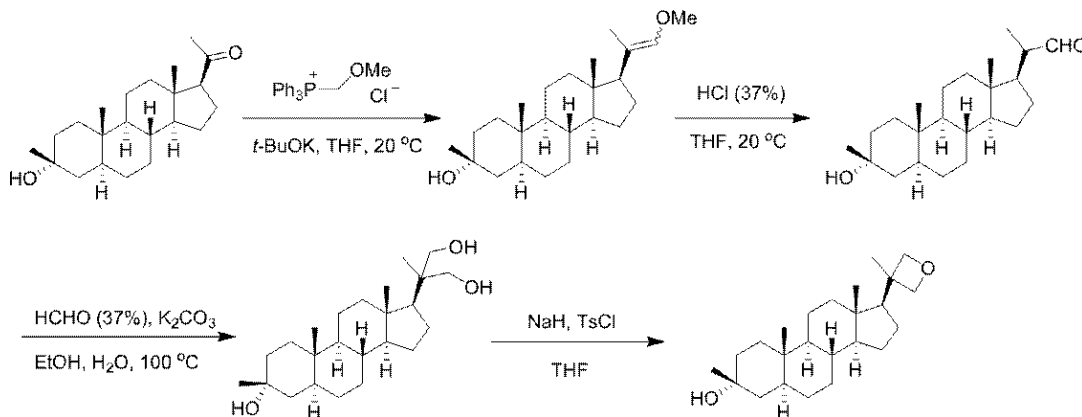
【０１１６】

以下の実施例で、本発明をさらに定義する。これらの実施例は、発明の好ましい実施形態を示しているが、例示として示されているに過ぎないことを理解すべきである。上記の考察及びこれらの実施例から、当業者は、本発明の本質的な特徴を確認することができ、その趣旨及び範囲から逸脱することなく、様々な使用及び条件に適応するように、本発明の様々な変更及び修正を行うことができる。

【０１１７】

実施例１：（３Ｒ，５Ｓ，８Ｒ，９Ｓ，１０Ｓ，１３Ｓ，１４Ｓ，１７Ｓ）－３，１０，１３－トリメチル－１７－（３－メチルオキシタン－３－イル）－１，２，４，５，６，７，８，９，１１，１２，１４，１５，１６，１７－テトラデカヒドロシクロペンタ [a] フェナントレン－３－オール

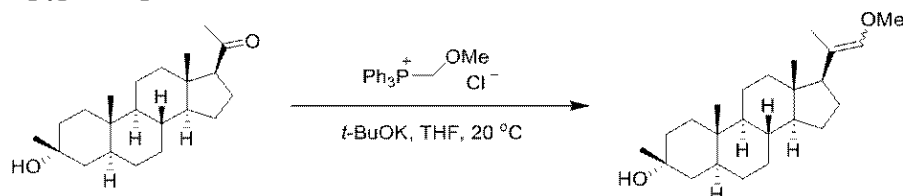
【化３２】



【０１１８】

（３Ｒ，５Ｓ，８Ｒ，９Ｓ，１０Ｓ，１３Ｓ，１４Ｓ，１７Ｓ）－１７－（２－メトキシ－１－メチル－ビニル）－３，１０，１３－トリメチル－１，２，４，５，６，７，８，９，１１，１２，１４，１５，１６，１７－テトラデカヒドロシクロペンタ [a] フェナントレン－３－オールの調製

【化 3 3】



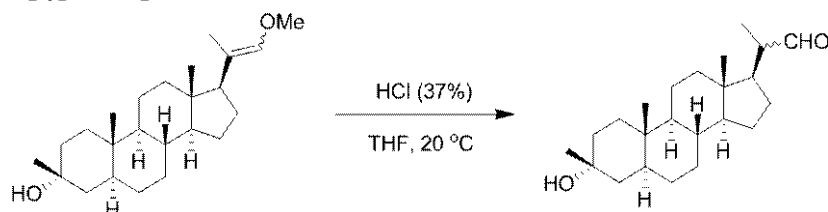
【0119】

THF (10 mL) 中の 1-[(3R, 5S, 8R, 9S, 10S, 13S, 14S, 17S)-3-ヒドロキシ-3, 10, 13-トリメチル-1, 2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 11, 12, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロシクロペンタ [a] フェナントレン-17-イル] エタノン (1.00 g、3.01 mmol、1 当量) 及びメトキシメチル (トリフェニル) ホスホニウムクロリド (1.34 g、3.91 mmol、1.3 当量) の溶液に、カリウム 2-メチルプロパン-2-オレート (439 mg、3.91 mmol、1.3 当量) を加えた。その混合物を 20 °C で 16 時間攪拌した。その反応混合物を H₂O (10 mL) でクエンチし、DCM (10 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層を H₂O (20 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮した。その残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー (ISCO (登録商標) 12 g SepaFlash (登録商標) Silica Flash Column、25 mL / 分において、0 → 30 % の酢酸エチル / 石油エーテルのグラジエントで溶出) によって精製して、3R, 5S, 8R, 9S, 10S, 13S, 14S, 17S)-17-(2-メトキシ-1-メチル-ビニル)-3, 10, 13-トリメチル-1, 2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 11, 12, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロシクロペンタ [a] フェナントレン-3-オール (950 mg、収率 87.6 %) を白色固体として生成し、その固体は、E 異性体と Z 異性体の混合物 (比率約 3 : 1) である。主要異性体の ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 5.79 (s, 1 H), 3.57 (s, 3 H), 1.95-0.85 (m, 28 H), 0.82-0.70 (m, 4 H), 0.56 (s, 3 H)。

【0120】

2-[(3R, 5S, 8R, 9S, 10S, 13S, 14S, 17R)-3-ヒドロキシ-3, 10, 13-トリメチル-1, 2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 11, 12, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロシクロペンタ [a] フェナントレン-17-イル] プロパナールの調製

【化 3 4】



【0121】

THF (5 mL) 中の (3R, 5S, 8R, 9S, 10S, 13S, 14S, 17S)-17-(2-メトキシ-1-メチル-ビニル)-3, 10, 13-トリメチル-1, 2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 11, 12, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロシクロペンタ [a] フェナントレン-3-オール (950 mg、2.63 mmol、1 当量) の溶液に、HCl (510 mg、5.18 mmol、0.5 mL、H₂O 中 37 %、1.96 当量) を加えた。その混合物を 20 °C で 0.5 時間攪拌した。その反応混合物を飽和 Na₂CO₃ によって pH 約 7 まで中和してから、DCM (10 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層を H₂O (10 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮した。その残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー (ISCO (登録商

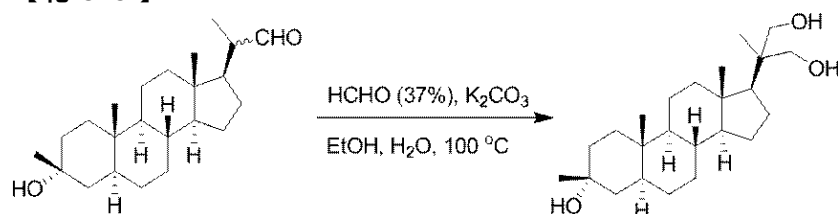
標)、4 g SepaFlash (登録商標) Silica Flash Column、25 mL/分において、0→20%の酢酸エチル/石油エーテルのグラジエントで溶出)によって精製して、2-[(3R, 5S, 8R, 9S, 10S, 13S, 14S, 17R)-3-ヒドロキシ-3, 10, 13-トリメチル-1, 2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 11, 12, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロシクロペンタ[a]フェナントレン-17-イル]プロパナル(900 mg、収率98.6%)を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 9.53 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 2.42-2.24 (m, 1H), 1.96-1.78 (m, 1H), 1.70-0.76 (m, 27H), 0.86-0.70 (m, 4H), 0.67 (s, 3H).

10

【0122】

2-[(3R, 5S, 8R, 9S, 10S, 13S, 14S, 17S)-3-ヒドロキシ-3, 10, 13-トリメチル-1, 2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 11, 12, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロシクロペンタ[a]フェナントレン-17-イル]-2-メチルプロパン-1, 3-ジオールの調製

【化35】



20

【0123】

H₂O (5 mL) 及び EtOH (5 mL) 中の 2-[(3R, 5S, 8R, 9S, 10S, 13S, 14S, 17R)-3-ヒドロキシ-3, 10, 13-トリメチル-1, 2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 11, 12, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロシクロペンタ[a]フェナントレン-17-イル]プロパナル(400 mg、1.15 mmol、1当量)、HCHO (8.72 g、107.45 mmol、8.00 mL、37%、93.09当量)、K₂CO₃ (638.10 mg、4.62 mmol、4当量)の混合物をN₂で3回脱気及びパージしてから、その混合物を100℃で16時間、N₂雰囲気下で攪拌した。その懸濁液をろ過し、得られた残渣をH₂O (10 mL)で洗浄して、粗生成物 2-[(3R, 5S, 8R, 9S, 10S, 13S, 14S, 17S)-3-ヒドロキシ-3, 10, 13-トリメチル-1, 2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 11, 12, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロシクロペンタ[a]フェナントレン-17-イル]-2-メチルプロパン-1, 3-ジオール(390 mg、89.3%収率)を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ (ppm) 3.68-3.51 (m, 2H), 3.37 (m, 2H), 2.02-1.89 (m, 1H), 1.76-0.67 (m, 34H).

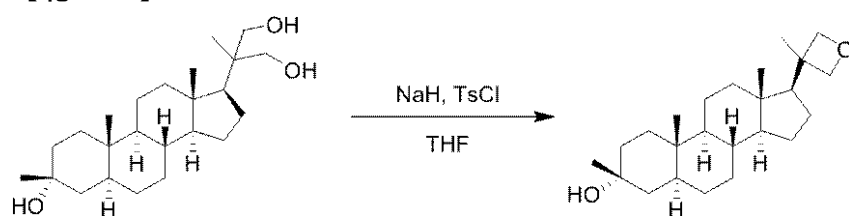
30

【0124】

(3R, 5S, 8R, 9S, 10S, 13S, 14S, 17S)-3, 10, 13-トリメチル-17-(3-メチルオキセタン-3-イル)-1, 2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 11, 12, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロシクロペンタ[a]フェナントレン-3-オール

40

【化36】



50

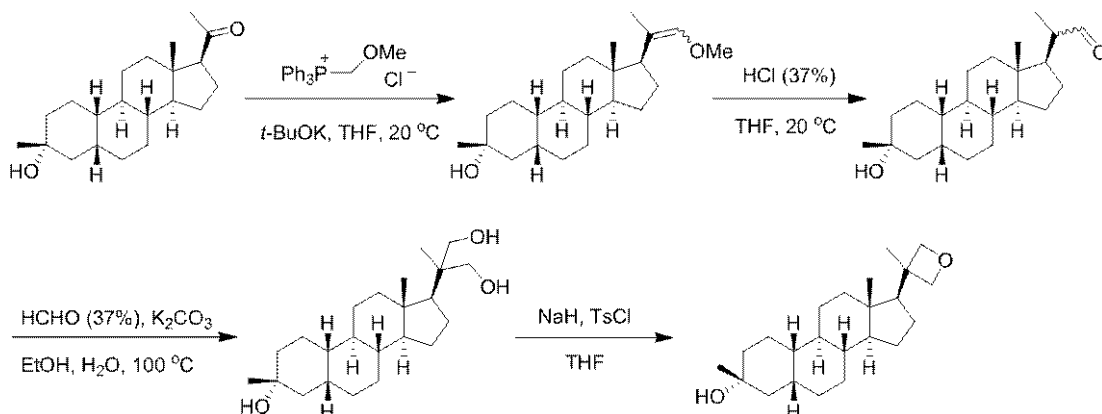
【0125】

THF (3 mL) 中の 2-[(3R, 5S, 8R, 9S, 10S, 13S, 14S, 17S)-3-ヒドロキシ-3, 10, 13-トリメチル-1, 2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 11, 12, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロシクロペンタ [a] フェナントレン-17-イル]-2-メチル-プロパン-1, 3-ジオール (200 mg、0.528 mmol、1 当量) の溶液に、NaH (25.4 mg、0.634 mmol、鉱油中 60%、1.2 当量) を加え、その混合物を 20℃ で 0.5 時間攪拌した。続いて、p-トルエンスルホニルクロリド (101 mg、0.528 mmol、1 当量) を加え、その混合物を 20℃ で 1 時間攪拌してから、別個の分の NaH (25.4 mg、0.634 mmol、60%、1.2 当量) を加えた。得られた混合物を 20℃ で、さらに 16 時間攪拌した。続いて、その混合物を水 (3 mL) によってクエンチし、EtOAc (5 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層を Na₂SO₄ で乾燥し、ろ過し、濃縮した。その残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー (ISCO (登録商標)、4 g Sepa Flash (登録商標) Silica Flash Column、20 mL/分において、0→40% の酢酸エチル/石油エーテルのグラジエントで溶出) によって精製して、生成物 (60 mg、収率 31%) を得た。続いて、その生成物を EtOAc (2 mL) から再結晶して、(3R, 5S, 8R, 9S, 10S, 13S, 14S, 17S)-3, 10, 13-トリメチル-17-(3-メチルオキセタン-3-イル)-1, 2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 11, 12, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロシクロペンタ [a] フェナントレン-3-オール (10 mg、収率 5.17%、純度 98.5%) を無色結晶として得た。LCMS (ESI) m/z, C₂₄H₄₀O₂: 計算値 360.3, 実測値 [M-OH]⁺: 343.3. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 4.85 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.59 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.20 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.14 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 2.09-1.79 (m, 3H), 1.76-1.63 (m, 2H), 1.61-0.82 (m, 23H), 0.80-0.66 (m, 4H), 0.53 (s, 3H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 83.55, 79.93, 69.78, 56.38, 55.26, 54.04, 43.46, 41.93, 41.77, 41.08, 39.86, 35.51, 35.03, 34.86, 31.91, 28.38, 26.36, 24.30, 24.24, 20.73, 12.38, 11.19.

【0126】

実施例 2: (3R, 5R, 8R, 9R, 10S, 13S, 14S, 17S)-3, 13-ジメチル-17-(3-メチルオキセタン-3-イル)-2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ [a] フェナントレン-3-オール

【化 37】



10

20

30

40

50

【0127】

1-[(3R, 5S, 8R, 9S, 10S, 13S, 14S, 17S)-3-ヒドロキシ-3, 10, 13-トリメチル-1, 2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 11, 12, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロシクロペンタ[a]フェナントレン-17-イル]エタノンを1-[(3R, 5R, 8R, 9R, 10S, 13S, 14S, 17S)-3-ヒドロキシ-3, 13-ジメチル-2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]フェナントレン-17-イル]エタノンに置き換えたこと以外は、(3R, 5S, 8R, 9S, 10S, 13S, 14S, 17S)-3, 10, 13-トリメチル-17-(3-メチルオキシタン-3-イル)-1, 2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 11, 12, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロシクロペンタ[a]フェナントレン-3-オール

の調製と同じ反応順序を用いて、化合物(3R, 5R, 8R, 9R, 10S, 13S, 14S, 17S)-3, 13-ジメチル-17-(3-メチルオキシタン-3-イル)-2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]フェナントレン-3-オールを調製した(23mg、収率23.7%、純度98%、白色固体)。

LCMS (ESI) m/z, C₂₃H₃₈O₂: 計算値346.3, 実測値[M-OH]⁺: 329.3. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 4.85 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.59 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.21 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.14 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 2.05-0.86 (m, 30H), 0.54 (s, 3H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 83.58, 79.85, 72.07, 55.40, 43.61, 41.93, 41.20, 39.90, 37.55, 34.71, 34.50, 31.40, 26.45, 25.99, 25.55, 25.38, 24.39, 24.13, 12.35.

10

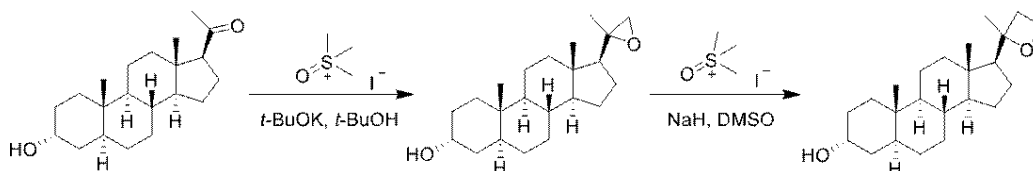
20

【0128】

実施例3: (3R, 5S, 8R, 9S, 10S, 13S, 14S, 17S)-10, 13-ジメチル-17-(2-メチルオキシタン-2-イル)-2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 11, 12, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]フェナントレン-3-オール

30

【化38】

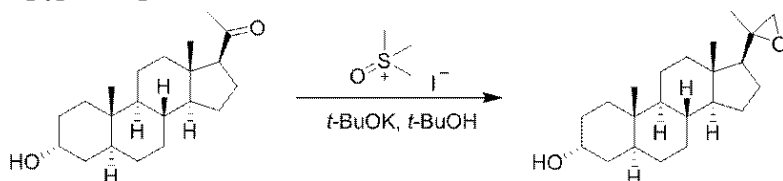


【0129】

(3R, 5S, 8R, 9S, 10S, 13S, 14S, 17S)-10, 13-ジメチル-17-(2-メチルオキシタン-2-イル)-2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 11, 12, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]フェ

40

【化39】



【0130】

t-BuOH (25 mL) 中のカリウムtert-ブトキシド (2.11 g、18.8

50

mmol、3当量)及びトリメチルスルホキソニウムヨード(4.15g、18.8mmol、3当量)の混合物を70℃で1時間攪拌した後、1-[(3R, 5S, 8R, 9S, 10S, 13S, 14S, 17S)-3-ヒドロキシ-10, 13-ジメチル-2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 11, 12, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]フェナントレン-17-イル]エタノン(2.00g、6.28mmol、1当量)を加えた。得られた混合物を70℃で、さらに50時間攪拌してから、濃縮した。その残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー(ISCO(登録商標)、20g SepaFlash(登録商標)Silica Flash Column、20mL/分において、0→10%の酢酸エチル/石油エーテルのグラジエントで溶出)によって精製して、(3R, 5S, 8R, 9S, 10S, 13S, 14S, 17S)-10, 13-ジメチル-17-(2-メチルオキシラン-2-イル)-2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 11, 12, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]フェナントレン-3-オール(900mg、収率43%)を白色固体として得た。

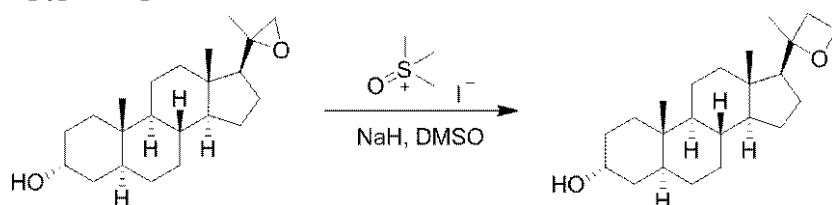
10

【0131】

(3R, 5S, 8R, 9S, 10S, 13S, 14S, 17S)-10, 13-ジメチル-17-(2-メチルオキシタン-2-イル)-2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 11, 12, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]フェナントレン-3-オールの調製

20

【化40】



【0132】

DMSO(5mL)中のトリメチルスルホキソニウムヨード(596mg、2.71mmol、3当量)の溶液に、NaH(180mg、4.51mmol、鉱油中60%、5当量)を加えた。その混合物を室温で1時間攪拌した後、(3R, 5S, 8R, 9S, 10S, 13S, 14S, 17S)-10, 13-ジメチル-17-(2-メチルオキシラン-2-イル)-2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 11, 12, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]フェナントレン-3-オール(299mg、0.90mmol、1当量)を加え、得られた混合物をさらに16時間攪拌した。その混合物を水(15mL)で希釈し、EtOAc(15mL×2)で抽出した。有機層を合わせ、ブライン(20mL)で洗浄し、乾燥し(Na₂SO₄)、ろ過し、減圧下で濃縮した。得られた残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー(ISCO(登録商標)、4g SepaFlash(登録商標)Silica Flash Column、15mL/分において、0→10%の酢酸エチル/石油エーテルのグラジエントで溶出)によって精製した。その生成物(別バッチと合わせたもの)を再度、分取-TLC(ジクロロメタン/酢酸エチル=30/1)によって精製して、(3R, 5S, 8R, 9S, 10S, 13S, 14S, 17S)-10, 13-ジメチル-17-(2-メチルオキシタン-2-イル)-2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 11, 12, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]フェナントレン-3-オール(19.8mg、収率3.1%)を白色固体として得た。LCMS(ESI) m/z, C₂₃H₃₈O₂: 計算値 346.29, 実測値 [M-OH]⁺: 329.28. ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ(ppm) 4.54-4.50(m, 1H) 4.37-4.35(m, 1H), 4.05(s, 1H), 2.63-2.56(m, 1H), 2.20-2.11(m, 2H), 2.04-2.01(m, 1H), 1.89-1.88(m, 1H), 1.6

30

40

50

9-1.67 (m, 4H), 1.57-0.88 (m, 19H), 0.78-0.70 (m, 7H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 89.02, 66.58, 64.59, 59.42, 56.81, 54.22, 43.00, 39.96, 39.11, 36.06, 35.85, 34.90, 33.41, 32.15, 31.89, 28.99, 28.52, 28.32, 23.85, 22.85, 20.50, 12.65, 11.17.

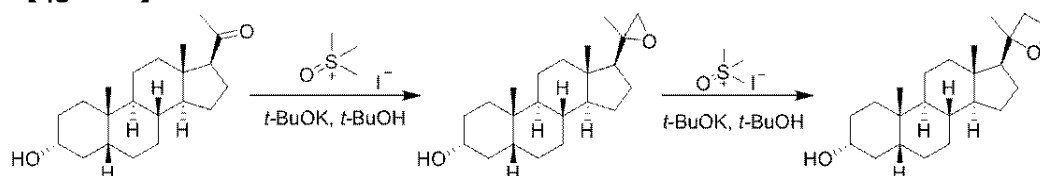
【0133】

実施例4：(3R, 5R, 8R, 9S, 10S, 13S, 14S, 17S)-10, 13-ジメチル-17-(2-メチルオキシタン-2-イル)-2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 11, 12, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ

10

[a] フェナントレン-3-オール

【化41】

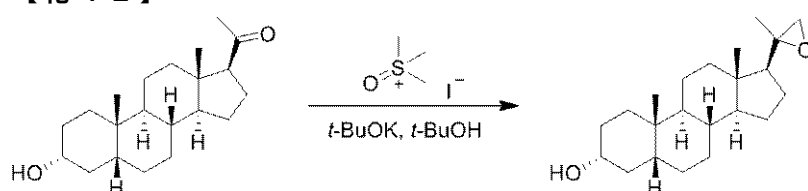


【0134】

(3R, 5R, 8R, 9S, 10S, 13S, 14S, 17S)-10, 13-ジメチル-17-(2-メチルオキシラン-2-イル)-2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 11, 12, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ [a] フェナントレン-3-オールの調製

20

【化42】



30

【0135】

t-BuOH (25 mL) 中のカリウム tert-ブトキシド (2.11 g、18.8 mmol、3 当量) の溶液に、トリメチルスルホニウムヨード (4.15 g、18.8 mmol、3 当量) を加えた。その混合物を 40℃ で 1 時間攪拌した後、1-[(3R, 5R, 8R, 9S, 10S, 13S, 14S, 17S)-3-ヒドロキシ-10, 13-ジメチル-2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 11, 12, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ [a] フェナントレン-17-イル] エタノン (2.00 g、6.28 mmol、1 当量) を加え、得られた混合物を 40℃ で 40 時間攪拌した。その混合物を水 (30 mL) で希釈し、EtOAc (30 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層を Na_2SO_4 で乾燥し、ろ過し、濃縮した。その残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー (ISCO (登録商標)、40 g SepaFlash (登録商標) Silica Flash Column、0→35% の酢酸エチル/石油エーテルのグラジエントという溶離剤、30 mL/分) によって精製して、(3R, 5R, 8R, 9S, 10S, 13S, 14S, 17S)-10, 13-ジメチル-17-(2-メチルオキシラン-2-イル)-2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 11, 12, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ [a] フェナントレン-3-オール (750 mg、収率 36%) を白色固体として得た。

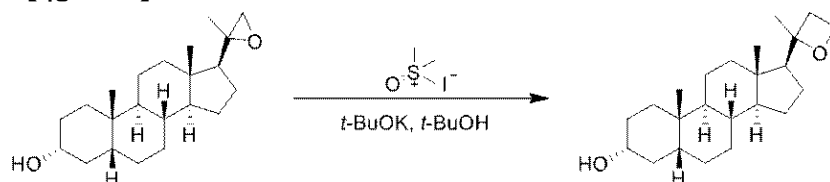
40

【0136】

(3R, 5R, 8R, 9S, 10S, 13S, 14S, 17S)-10, 13-ジメチル-17-(2-メチルオキシタン-2-イル)-2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 1

50

1, 12, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ [a] フェナントレン-3-オール の調製
【化 43】



【0137】

t-BuOH (10 mL) 中のカリウム tert-ブトキシド (807 mg、7.20 mmol、6 当量) の溶液に、トリメチルスルホキシニウムヨード (1.58 g、7.20 mmol、6 当量) を加え、その混合物を 50 °C で 1 時間攪拌した後、(3R, 5R, 8R, 9S, 10S, 13S, 14S, 17S)-10, 13-ジメチル-17-(2-メチルオキシラン-2-イル)-2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 11, 12, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ [a] フェナントレン-3-オール (400 mg、1.20 mmol、1 当量) を加え、得られた混合物を 70 °C で 64 時間攪拌した。その混合物を水 (30 mL) で希釈し、EtOAc (30 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層を Na₂SO₄ で乾燥し、ろ過し、濃縮した。その残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー (ISCO (登録商標)、20 g SepaFlash (登録商標) Silica Flash Column、0→35% の酢酸エチル／石油エーテルのグラジエントという溶離剤、30 mL/分) によって精製して、生成物 (250 mg、収率 60%) を白色固体として得た。その生成物 (150 mg) をさらに、分取-TLC (ジクロロメタン／酢酸エチル = 5/1) によって精製して、(3R, 5R, 8R, 9S, 10S, 13S, 14S, 17S)-10, 13-ジメチル-17-(2-メチルオキシタン-2-イル)-2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 11, 12, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ [a] フェナントレン-3-オール (20.7 mg、収率 5.0%) を白色固体として得た。LCMS (ESI) m/z, C₂₃H₃₈O₂: 計算値 346.29, 実測値 [M-OH]⁺: 329.28. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 4.55-4.50 (m, 1H), 4.39-4.33 (m, 1H), 3.68-3.61 (m, 1H), 2.63-2.58 (m, 1H), 2.21-2.09 (m, 2H), 2.05-2.01 (m, 1H), 1.92-1.76 (m, 4H), 1.71-1.64 (m, 2H), 1.57 (s, 3H), 1.55-1.49 (m, 1H), 1.46-1.38 (m, 7H), 1.32-1.05 (m, 7H), 1.01-0.92 (m, 4H), 0.73 (s, 3H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 88.99, 71.84, 64.60, 59.50, 56.80, 43.11, 42.04, 40.36, 40.14, 36.41, 35.31, 35.27, 34.56, 33.42, 30.51, 28.33, 27.16, 26.32, 23.93, 23.37, 22.94, 20.56, 12.61.

【0138】

実施例 5: (3R, 5S, 8R, 9S, 10S, 13S, 14S, 17S)-10, 13-ジメチル-17-(3-メチルオキシタン-3-イル)-2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 11, 12, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ [a] フェナントレン-3-オール

10

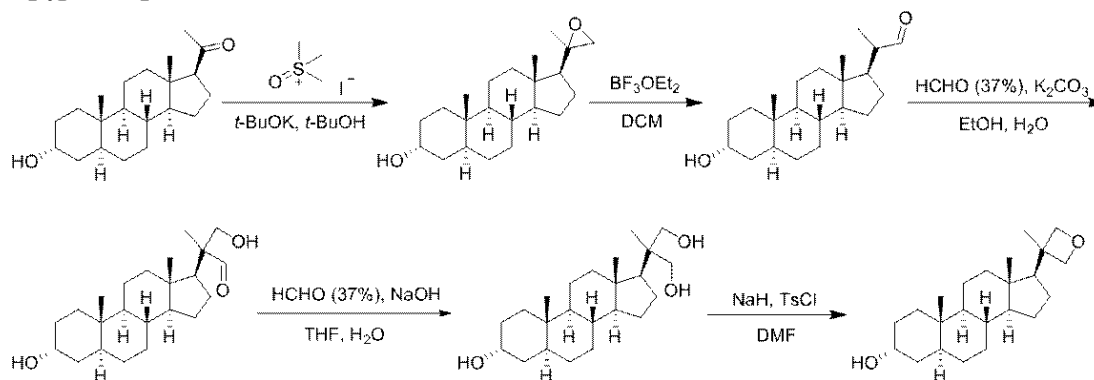
20

30

40

50

【化 4 4】

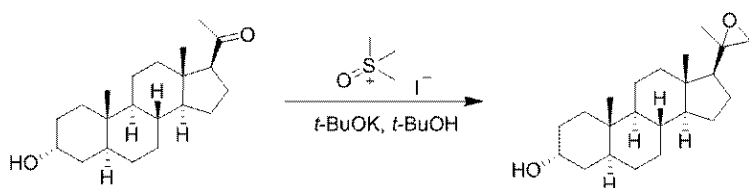


10

【0139】

(3R, 5S, 8R, 9S, 10S, 13S, 14S, 17S) - 10, 13 - ジメチル - 17 - (2 - メチルオキシラン - 2 - イル) - 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 11, 12, 14, 15, 16, 17 - テトラデカヒドロ - 1H - シクロペンタ [a] フェナントレン - 3 - オールの調製

【化 4 5】



20

【0140】

t-BuOH (30 mL) 中の t-BuOK (3.17 g、28.3 mmol、3 当量) 及びトリメチルスルホキソニウムヨード (6.22 g、28.3 mmol、3 当量) の混合物を 50℃で1時間攪拌した後、1 - [(3R, 5S, 8R, 9S, 10S, 13S, 14S, 17S) - 3 - ヒドロキシ - 10, 13 - ジメチル - 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 11, 12, 14, 15, 16, 17 - テトラデカヒドロ - 1H - シクロペンタ [a] フェナントレン - 17 - イル] エタノン (3.00 g、9.42 mmol、1 当量) を加えた。得られた混合物を 50℃で、さらに50時間攪拌してから、濃縮し、H₂O (50 mL) で希釈し、DCM (50 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層を濃縮した。得られた残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー (ISCO (登録商標)、40 g SepaFlash (登録商標) Silica Flash Column、35 mL / 分において、0 → 20% の酢酸エチル / 石油エーテルのグラジエントで溶出) によって精製して、(3R, 5S, 8R, 9S, 10S, 13S, 14S, 17S) - 10, 13 - ジメチル - 17 - (2 - メチルオキシラン - 2 - イル) - 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 11, 12, 14, 15, 16, 17 - テトラデカヒドロ - 1H - シクロペンタ [a] フェナントレン - 3 - オール (2.10 g、収率 67%) を白色固体として得た。

30

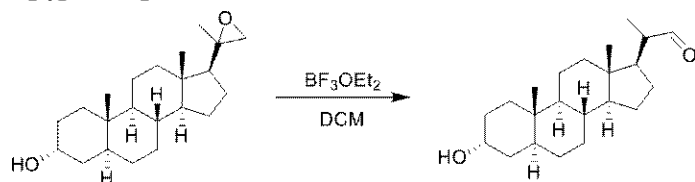
40

【0141】

2 - [(3R, 5S, 8R, 9S, 10S, 13S, 14S, 17R) - 3 - ヒドロキシ - 10, 13 - ジメチル - 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 11, 12, 14, 15, 16, 17 - テトラデカヒドロ - 1H - シクロペンタ [a] フェナントレン - 17 - イル] プロパナールの調製

50

【化 4 6】



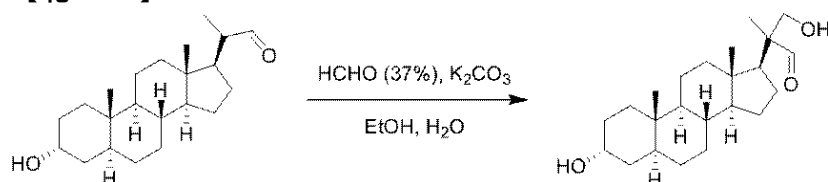
【0142】

DCM (10 mL) 中の (3R, 5S, 8R, 9S, 10S, 13S, 14S, 17S) - 10, 13 - ジメチル - 17 - (2 - メチルオキシラン - 2 - イル) - 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 11, 12, 14, 15, 16, 17 - テトラデカヒドロ - 1H - シクロペンタ [a] フェナントレン - 3 - オール (1.00 g、3.01 mmol、1 当量) の溶液に、BF₃ · Et₂O (554 mg、3.91 mmol、0.48 mL、1.3 当量) を 0℃ で加えた。得られた混合物を 0℃ で 1 時間攪拌してから、H₂O (30 mL) で希釈し、DCM (30 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層をブライン (50 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、ろ過し、濃縮した。得られた残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー (ISCO (登録商標)、12 g SepaFlash (登録商標) Silica Flash Column、0 → 20% の酢酸エチル / 石油エーテルのグラジエントという溶離剤、20 mL / 分) によって精製して、2 - [(3R, 5S, 8R, 9S, 10S, 13S, 14S, 17R) - 3 - ヒドロキシ - 10, 13 - ジメチル - 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 11, 12, 14, 15, 16, 17 - テトラデカヒドロ - 1H - シクロペンタ [a] フェナントレン - 17 - イル] プロパナール (550 mg、収率 55%) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 9.57 (m, 1H), 4.05 (s, 1H), 2.36 - 2.26 (m, 1H), 1.94 - 1.81 (m, 1H), 1.69 - 0.93 (m, 24H), 0.79 - 0.66 (m, 7H).

【0143】

3 - ヒドロキシ - 2 - [(3R, 5S, 8R, 9S, 10S, 13S, 14S, 17S) - 3 - ヒドロキシ - 10, 13 - ジメチル - 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 11, 12, 14, 15, 16, 17 - テトラデカヒドロ - 1H - シクロペンタ [a] フェナントレン - 17 - イル] - 2 - メチル - プロパナールの調製

【化 4 7】



【0144】

H₂O (8 mL) 及び EtOH (8 mL) 中の 2 - [(3R, 5S, 8R, 9S, 10S, 13S, 14S, 17R) - 3 - ヒドロキシ - 10, 13 - ジメチル - 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 11, 12, 14, 15, 16, 17 - テトラデカヒドロ - 1H - シクロペンタ [a] フェナントレン - 17 - イル] プロパナール (480 mg、1.44 mmol、1 当量)、HCHO (10.9 g、134 mmol、10.0 mL、H₂O 中 37%、93 当量) 及び K₂CO₃ (199 mg、1.44 mmol、1 当量) の混合物を N₂ で 3 回脱気及びパージしてから、その混合物を 100℃ で 16 時間、N₂ 雰囲気下で攪拌した。その懸濁液をろ過し、そのケーキを H₂O (10 mL) で洗浄し、得られた残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー (ISCO (登録商標)、12 g SepaFlash (登録商標) Silica Flash Column、20 mL / 分において、0 → 10% のメタノール / ジクロロメタンのグラジエントで溶出) によって精製

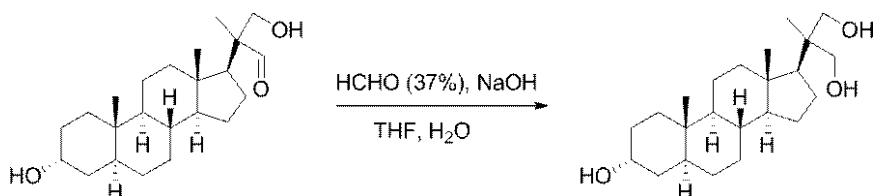
して、3-ヒドロキシ-2-[(3R, 5S, 8R, 9S, 10S, 13S, 14S, 17S)-3-ヒドロキシ-10, 13-ジメチル-2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 11, 12, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]フェナントレン-17-イル]-2-メチル-プロパナール(300mg、収率57%)を白色固体として得た。

【0145】

2-[(3R, 5S, 8R, 9S, 10S, 13S, 14S, 17S)-3-ヒドロキシ-10, 13-ジメチル-2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 11, 12, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]フェナントレン-17-イル]-2-メチル-プロパン-1, 3-ジオールの調製

10

【化48】



【0146】

THF(5mL)及びH₂O(5mL)中の3-ヒドロキシ-2-[(3R, 5S, 8R, 9S, 10S, 13S, 14S, 17S)-3-ヒドロキシ-10, 13-ジメチル-2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 11, 12, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]フェナントレン-17-イル]-2-メチル-プロパナール(200mg、0.55mmol、1当量)の混合物に、HCHO(4.36g、53.3mmol、4.0mL、H₂O中37%、97当量)及びNaOH(88mg、2.21mmol、4当量)を加えた。得られた反応混合物を室温で16時間攪拌してから、濃縮し、H₂O(20mL)で希釈した。得られた混合物をろ過し、そのケーキを回収し、H₂O(20mL)で洗浄してから、真空下で乾燥して、2-[(3R, 5S, 8R, 9S, 10S, 13S, 14S, 17S)-3-ヒドロキシ-10, 13-ジメチル-2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 11, 12, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]フェナントレン-17-イル]-2-メチル-プロパン-1, 3-ジオール(190mg、収率94%)を白色固体として得た。

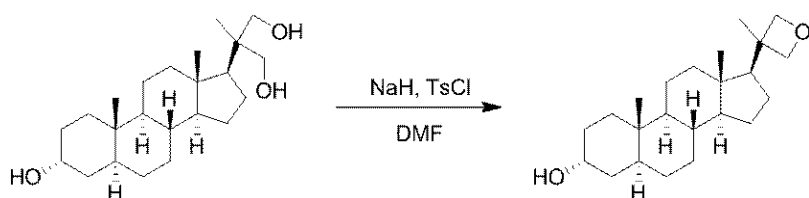
20

30

【0147】

(3R, 5S, 8R, 9S, 10S, 13S, 14S, 17S)-10, 13-ジメチル-17-(3-メチルオキセタン-3-イル)-2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 11, 12, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]フェナントレン-3-オールの調製

【化49】



40

【0148】

DMF(5mL)中の2-[(3R, 5S, 8R, 9S, 10S, 13S, 14S, 17S)-3-ヒドロキシ-10, 13-ジメチル-2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 11, 12, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]フェナントレン-17-イル]-2-メチル-プロパン-1, 3-ジオール(100mg、0.274mmol、1当量)の溶液に、NaH(55mg、1.37mmol、鉱油中60%、5当量)を加えた。その混合物を室温で0.5時間攪拌した後、p-トルエン

50

ホニルクロリド (57 mg、0.301 mmol、1.1 当量) を加えた。得られた混合物を室温で1時間攪拌した後、別個の分の NaH (10.9 mg、0.274 mmol、鉱油中60%、1 当量) を加え、その混合物を室温でさらに16時間攪拌した。続いて、その反応混合物を H₂O (10 mL) で希釈し、EtOAc (10 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層をブライン (20 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、ろ過し、濃縮した。その粗生成物を別バッチと合わせ、その合わせた粗生成物をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー (ISCO (登録商標)、12 g SepaFlash (登録商標) Silica Flash Column、20 mL/分において、0→20%の酢酸エチル/石油エーテルのグラジエントで溶出) によって精製した。続いて、その生成物を EtOAc (10 mL) から再結晶して、(3R, 5S, 8R, 9S, 10S, 13S, 14S, 17S) - 10, 13-ジメチル-17-(3-メチルオキシタン-3-イル)-2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 11, 12, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ [a] フェナントレン-3-オール (67 mg、収率32%) を白色固体として得た。HRMS (ESI) m/z, C₂₃H₃₈O₂: 計算値 346.2875, 実測値 (M+H)⁺: 347.2948. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 4.86-4.84 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.59-4.58 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 4.21-4.20 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 4.15-4.13 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.05 (s, 1H), 2.05-1.82 (m, 3H), 1.73-1.58 (m, 5H), 1.54-1.43 (m, 8H), 1.39-1.30 (m, 3H), 1.27-1.13 (m, 5H), 1.10-0.89 (m, 2H), 0.77-0.71 (m, 4H), 0.53 (s, 3H). ¹³C NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 83.58, 79.91, 66.54, 56.39, 55.26, 54.13, 43.45, 41.94, 39.85, 39.07, 36.04, 35.83, 34.98, 32.12, 31.91, 28.97, 28.47, 26.34, 24.30, 24.21, 20.50, 12.39, 11.16.

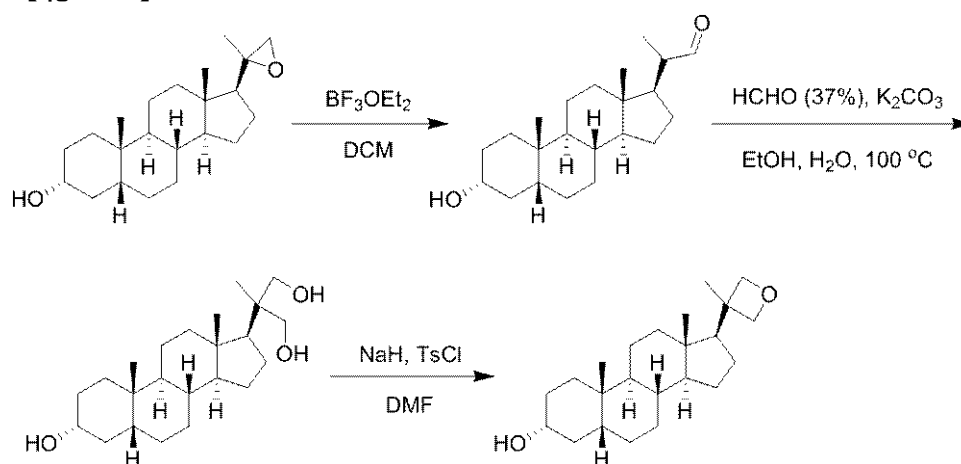
10

20

【0149】

実施例6: (3R, 5R, 8R, 9S, 10S, 13S, 14S, 17S) - 10, 13-ジメチル-17-(3-メチルオキシタン-3-イル)-2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 11, 12, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ [a] フェナントレン-3-オール
【化50】

30



40

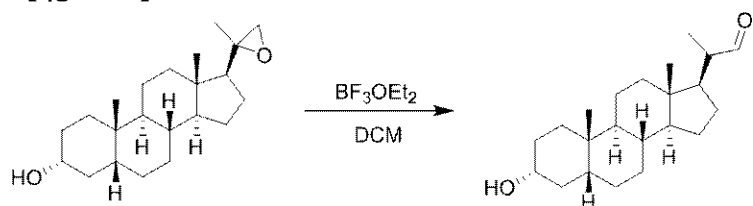
【0150】

2-[(3R, 5R, 8R, 9S, 10S, 13S, 14S, 17R) - 3-ヒドロキシ-10, 13-ジメチル-2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 11, 12, 14, 15

50

， 16， 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ [a] フェナントレン-17-イル] プロパナルの調製

【化51】



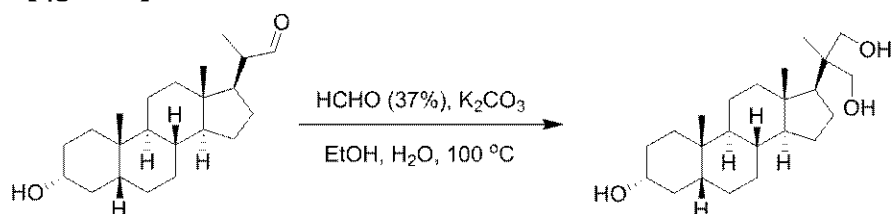
【0151】

DCM (1 mL) 中の (3R, 5R, 8R, 9S, 10S, 13S, 14S, 17S) -10, 13-ジメチル-17-(2-メチルオキシラン-2-イル)-2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 11, 12, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ [a] フェナントレン-3-オール (250 mg、0.75 mmol、1 当量) の溶液に、BF₃ · Et₂O (149 mg、1.05 mmol、0.13 mL、1.4 当量) を加えた。得られた混合物を 20℃ で 1.5 時間攪拌した。その混合物を飽和 NaHCO₃ (15 mL) によってクエンチし、DCM (15 mL × 3) で抽出した。有機層をブライン (20 mL) で洗浄し、ろ過し、濃縮した。その残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー (ISCO (登録商標)、4 g SepaFlash (登録商標) Silica Flash Column、0→30% の酢酸エチル/石油エーテルのグラジエントという溶離剤、25 mL/分) によって精製して、2-[(3R, 5R, 8R, 9S, 10S, 13S, 14S, 17R)-3-ヒドロキシ-10, 13-ジメチル-2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 11, 12, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ [a] フェナントレン-17-イル] プロパナル (120 mg、収率 48%) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 9.58-9.53 (m, 1H), 3.66-3.51 (m, 1H), 2.38-2.30 (m, 1H), 1.95-1.75 (m, 4H), 1.71-1.59 (m, 3H), 1.54-1.49 (m, 2H), 1.45-1.22 (m, 11H), 1.13-1.10 (m, 4H), 1.04 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 1.02-0.96 (m, 1H), 0.94-0.92 (m, 3H), 0.70-0.66 (m, 3H).

【0152】

2-[(3R, 5R, 8R, 9S, 10S, 13S, 14S, 17S)-3-ヒドロキシ-10, 13-ジメチル-2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 11, 12, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ [a] フェナントレン-17-イル]-2-メチルプロパン-1, 3-ジオールの調製

【化52】



【0153】

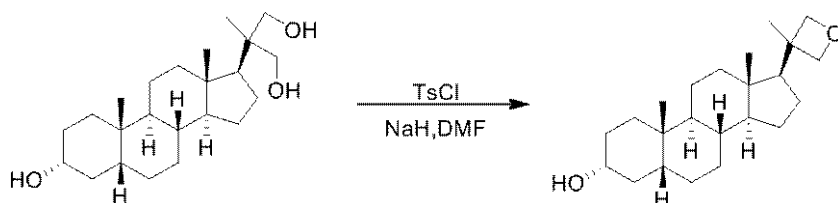
EtOH (2 mL) 及び H₂O (2 mL) 中の 2-[(3R, 5R, 8R, 9S, 10S, 13S, 14S, 17R)-3-ヒドロキシ-10, 13-ジメチル-2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 11, 12, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ [a] フェナントレン-17-イル] プロパナル (120 mg、0.36 mmol、1 当量) の混合物に、HCHO (2.73 g、33.5 mmol、2.5 mL、H₂O 中 37%、93 当量) 及び K₂CO₃ (200 mg、1.45 mmol、4 当量

）を加えた。得られた混合物を100℃で16時間攪拌してから、濃縮した。その残渣を水（4 mL）で洗浄し、乾燥した。得られた残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（ISCO（登録商標）、4 g SepaFlash（登録商標）Silica Flash Column、25 mL／分において、0→10%の酢酸エチル／石油エーテルのグラジエントで溶出）によって精製して、2-[(3R, 5R, 8R, 9S, 10S, 13S, 14S, 17S)-3-ヒドロキシ-10, 13-ジメチル-2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 11, 12, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]フェナントレン-17-イル]-2-メチルプロパン-1, 3-ジオール（80 mg、収率61%）を白色固体として得た。

【0154】

（3R, 5R, 8R, 9S, 10S, 13S, 14S, 17S）-10, 13-ジメチル-17-（3-メチルオキセタン-3-イル）-2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 11, 12, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]フェナントレン-3-オールの調製

【化53】



【0155】

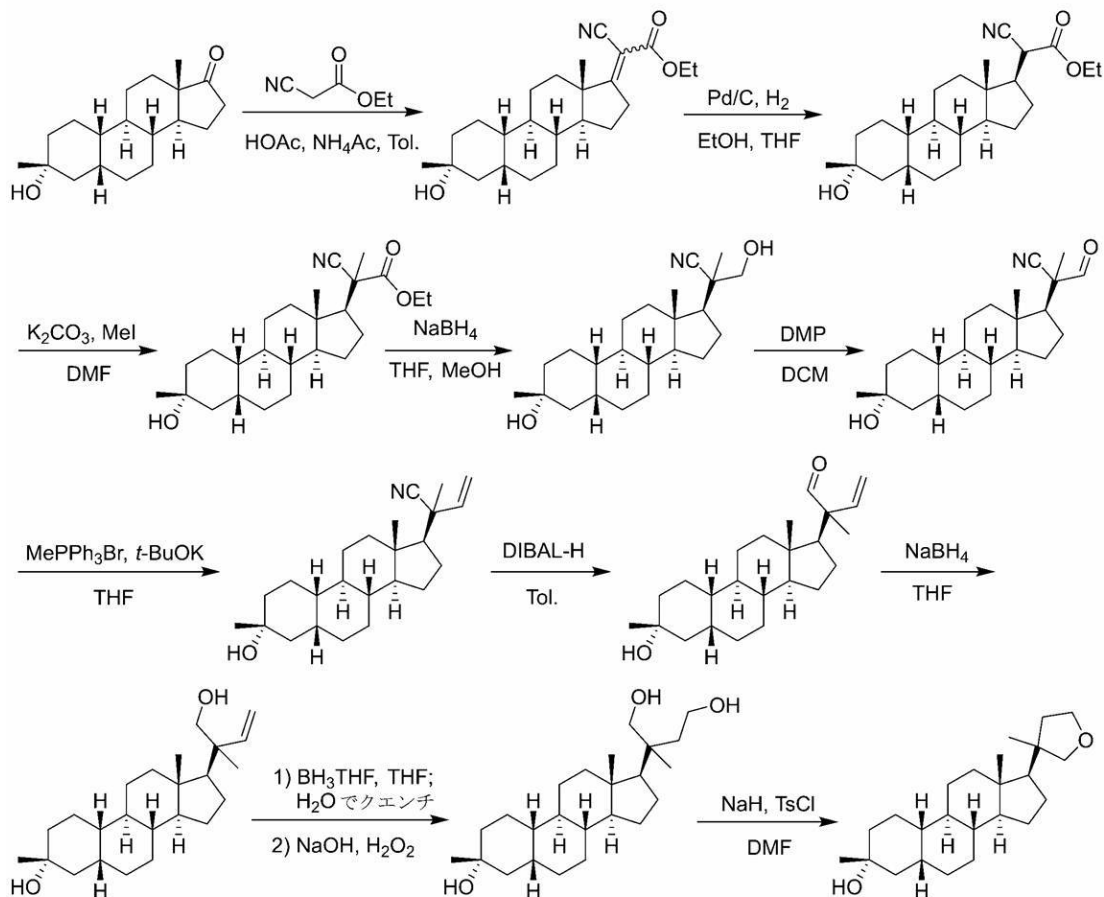
DMF（5 mL）中の2-[(3R, 5R, 8R, 9S, 10S, 13S, 14S, 17S)-3-ヒドロキシ-10, 13-ジメチル-2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 11, 12, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]フェナントレン-17-イル]-2-メチルプロパン-1, 3-ジオール（80 mg、0.22 mmol、1当量）の溶液に、NaH（35.1 mg、0.88 mmol、鉱油中60%、4当量）を25℃で加えた。その混合物を25℃で30分攪拌した後、4-メチルベンゼンスルホンクロリド（46.0 mg、0.24 mmol、1.1当量）を加えた。得られた混合物を25℃で64時間攪拌した。その混合物をEtOAc（50 mL）で希釈し、水（20 mL×2）で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、ろ過し、濃縮した。その残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（ISCO（登録商標）、12 g SepaFlash（登録商標）Silica Flash Column、0→20%の酢酸エチル／石油エーテルのグラジエントという溶離剤、20 mL／分）によって精製して、（3R, 5R, 8R, 9S, 10S, 13S, 14S, 17S）-10, 13-ジメチル-17-（3-メチルオキセタン-3-イル）-2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 11, 12, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]フェナントレン-3-オール（32.0 mg、収率42%）を白色固体として得た。LCMS（ESI） m/z, C₂₃H₃₈O₂: 計算値 346.29, 実測値 [M+H]⁺: 347.29. ¹H NMR（400 MHz, CDCl₃） δ（ppm） 4.85（d, J = 8.0 Hz, 1H）, 4.59（d, J = 8.0 Hz, 1H）, 4.21（d, J = 4.0 Hz, 1H）, 4.14（d, J = 4.0 Hz, 1H）, 3.66-3.61（m, 1H）, 2.05-1.66（m, 8H）, 1.57-1.45（m, 4H）, 1.47-1.34（m, 7H）, 1.31-1.07（m, 7H）, 1.04-0.90（m, 4H）, 0.52（s, 3H）。¹³C NMR（100 MHz, CDCl₃） δ（ppm） 83.59, 79.88, 71.79, 56.39, 55.35, 43.55, 42.00, 41.93, 40.31, 40.03, 36.38, 35.35, 35.28, 34.54, 30.48, 27.10, 26.36, 24.41, 24.30, 23.32, 20.

56, 12.35.

【0156】

実施例7：(3R, 5R, 8R, 9R, 10S, 13S, 14S, 17S) - 3, 13-ジメチル-17-(3-メチルテトラヒドロフラン-3-イル)-2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ [a] フェナントレン-3-オール

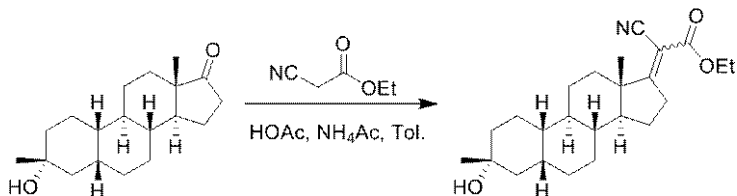
【化54】



【0157】

エチル 2-シアノ-2-((3R, 5R, 8R, 9R, 10S, 13S, 14S) - 3-ヒドロキシ-3, 13-ジメチルヘキサデカヒドロ-17H-シクロペンタ [a] フェナントレン-17-イルデン) アセテートの調製

【化55】



【0158】

トルエン (200 mL) 中の (3R, 5R, 8R, 9R, 10S, 13S, 14S) - 3-ヒドロキシ-3, 13-ジメチル-1, 2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 14, 15, 16-テトラデカヒドロシクロペンタ [a] フェナントレン-17-オン (7.00 g、24.1 mmol、1 当量) の混合物に、エチル 2-シアノアセテート (13.6 g、120 mmol、5 当量)、NH₄OAc (5.57 g、72.3 mmol)

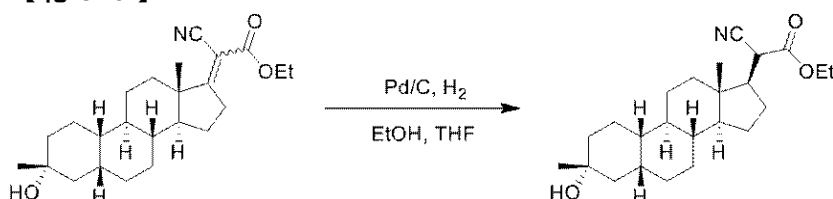
ol、3当量)及びHOAc(26.2g、436mmol、25mL、18.1当量)を加えた。得られた混合物を135℃で16時間、ディーンスターク水分離器で攪拌した。続いて、その反応混合物を濃縮し、EtOAc(400mL)で希釈し、飽和NaHCO₃水溶液(200mL×2)及びブライン(200mL)で洗浄し、有機層をNa₂SO₄で乾燥し、ろ過し、濃縮した。その残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー(ISCO(登録商標)、220g SepaFlash(登録商標)Silica Flash Column、80mL/分において、0→10%の酢酸エチル/ジクロロメタンのグラジエントで溶出)によって精製して、エチル2-シアノ-2-((3R, 5R, 8R, 9R, 10S, 13S, 14S)-3-ヒドロキシ-3, 13-ジメチルヘキサデカヒドロ-17H-シクロペンタ[a]フェナントレン-17-イリデン)アセテート(7.00g、収率73.3%)を白色固体として得た。

10

【0159】

エチル2-シアノ-2-[(3R, 5R, 8R, 9R, 10S, 13S, 14S, 17R)-3-ヒドロキシ-3, 13-ジメチル-2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]フェナントレン-17-イル]アセテートの調製

【化56】



20

【0160】

EtOH(25mL)及びTHF(75mL)中のエチル2-シアノ-2-((3R, 5R, 8R, 9R, 10S, 13S, 14S)-3-ヒドロキシ-3, 13-ジメチルヘキサデカヒドロ-17H-シクロペンタ[a]フェナントレン-17-イリデン)アセテート(7.02g、18.2mmol、1当量)の溶液に、Pd/C(800mg、担持量10wt%)を加えてから、その混合物をH₂(15psi)下、20℃で6時間攪拌した。得られた反応混合物をろ過し、そのろ液を濃縮して、エチル2-シアノ-2-[(3R, 5R, 8R, 9R, 10S, 13S, 14S, 17R)-3-ヒドロキシ-3, 13-ジメチル-2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]フェナントレン-17-イル]アセテート(6.84g、収率96.8%)を白色固体として得、さらなる精製をせずに、次の工程で直接使用した。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ(ppm) 4.28-4.23(m, 2H) 3.41-3.26(m, 1H) 2.21-2.05(m, 2H) 1.81-1.79(m, 6H) 1.42-1.06(m, 22H) 0.77-0.76(d, J = 4.0 Hz, 3H)。

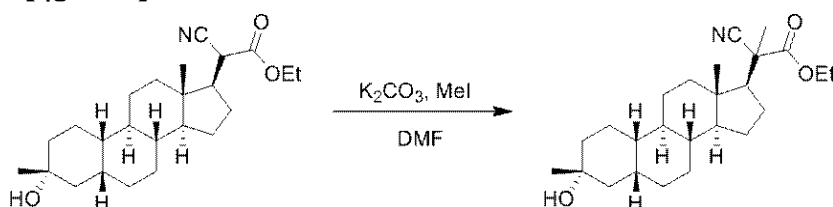
30

【0161】

エチル2-シアノ-2-[(3R, 5R, 8R, 9R, 10S, 13S, 14S, 17S)-3-ヒドロキシ-3, 13-ジメチル-2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]フェナントレン-17-イル]プロパノエートの調製

40

【化57】



50

【0162】

DMF (5 mL) 中のエチル 2-シアノ-2-[(3R, 5R, 8R, 9R, 10S, 13S, 14S, 17R)-3-ヒドロキシ-3, 13-ジメチル-2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]フェナントレン-17-イル]アセテート (500 mg、1.29 mmol、1 当量) の溶液に、 K_2CO_3 (356 mg、2.58 mmol、2 当量) 及び MeI (915 mg、6.45 mmol、5 当量) を加えた。得られた混合物を室温で 3 時間攪拌してから、EtOAc (15 mL) で希釈し、水 (10 mL × 3)、ブライン (10 mL) で洗浄した。有機層を Na_2SO_4 で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮した。その残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー (ISCO (登録商標)、4 g SepaFlash (登録商標) Silica Flash Column、20 mL/分において、0 → 30% の酢酸エチル/石油エーテルのグラジエントで溶出) によって精製して、エチル 2-シアノ-2-[(3R, 5R, 8R, 9R, 10S, 13S, 14S, 17S)-3-ヒドロキシ-3, 13-ジメチル-2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]フェナントレン-17-イル]プロパノエート (450 mg、収率 86.9%) を白色固体として得た。

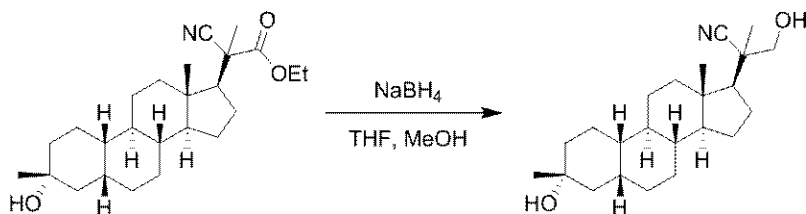
10

【0163】

3-ヒドロキシ-2-[(3R, 5R, 8R, 9R, 10S, 13S, 14S, 17S)-3-ヒドロキシ-3, 13-ジメチル-2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]フェナントレン-17-イル]-2-メチルプロパンニトリルの調製

20

【化58】



【0164】

THF (4 mL) 中のエチル 2-シアノ-2-[(3R, 5R, 8R, 9R, 10S, 13S, 14S, 17S)-3-ヒドロキシ-3, 13-ジメチル-2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]フェナントレン-17-イル]プロパノエート (430 mg、1.07 mmol、1 当量) 及び $NaBH_4$ (486 mg、12.8 mmol、12 当量) の混合物に、MeOH (2 mL) を加えた。得られた混合物を 75 °C で 16 時間攪拌した。その反応混合物を水 (8 mL) でクエンチし、EtOAc (10 mL × 2) で抽出した。合わせた有機層を Na_2SO_4 で乾燥し、ろ過し、濃縮した。その残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー (ISCO (登録商標)、4 g SepaFlash (登録商標) Silica Flash Column、20 mL/分において、0 → 80% の酢酸エチル/石油エーテルのグラジエントで溶出) によって精製して、3-ヒドロキシ-2-[(3R, 5R, 8R, 9R, 10S, 13S, 14S, 17S)-3-ヒドロキシ-3, 13-ジメチル-2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]フェナントレン-17-イル]-2-メチルプロパンニトリル (360 mg、収率 93.5%) を白色固体として得た。

30

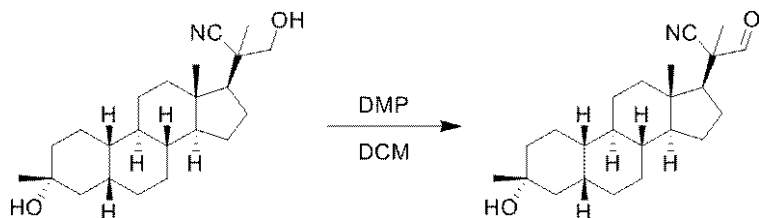
40

【0165】

2-[(3R, 5R, 8R, 9R, 10S, 13S, 14S, 17S)-3-ヒドロキシ-3, 13-ジメチル-2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]フェナントレン-17-イル]-2-メチル-3-オキソプロパンニトリルの調製

50

【化59】



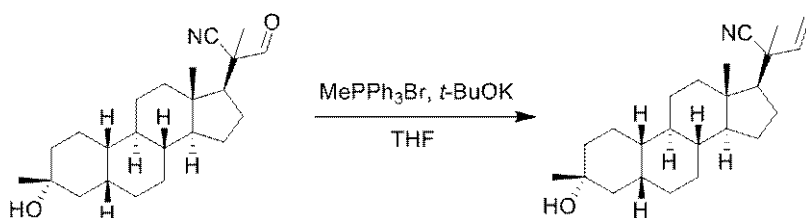
【0166】

DCM (3 mL) 中の3-ヒドロキシ-2-[(3R, 5R, 8R, 9R, 10S, 13S, 14S, 17S)-3-ヒドロキシ-3, 13-ジメチル-2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]フェナントレン-17-イル]-2-メチル-プロパンニトリル (200 mg、0.56 mmol、1当量) の溶液に、デスマーチンペルヨージナン (306 mg、0.72 mmol、1.3当量) を加えた。得られた混合物を室温で2時間攪拌した。その反応混合物を飽和 Na_2SO_3 (3 mL) によってクエンチしてから、DCM (5 mL $\times$ 2) で抽出した。合わせた有機層を H_2O (10 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮した。その残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー (ISCO (登録商標)、4 g SepaFlash (登録商標) Silica Flash Column、20 mL/分において、0 $\rightarrow$ 50%の酢酸エチル/石油エーテルのグラジエントで溶出) によって精製して、2-[(3R, 5R, 8R, 9R, 10S, 13S, 14S, 17S)-3-ヒドロキシ-3, 13-ジメチル-2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]フェナントレン-17-イル]-2-メチル-3-オキソ-プロパンニトリル (180 mg、収率90.5%) を白色固体として得た。

【0167】

2-[(3R, 5R, 8R, 9R, 10S, 13S, 14S, 17S)-3-ヒドロキシ-3, 13-ジメチル-2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]フェナントレン-17-イル]-2-メチル-ブタ-3-エンニトリルの調製

【化60】



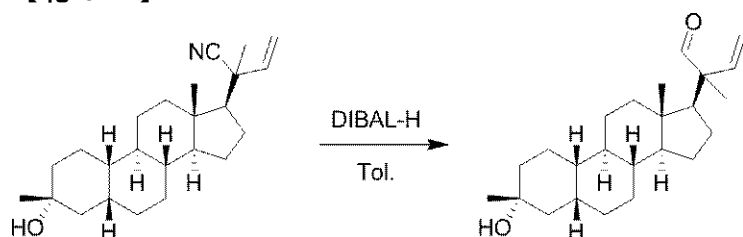
【0168】

THF (5 mL) 中の $t\text{-BuOK}$ (113 mg、1.01 mmol、2当量) 及びメチル (トリフェニル) ホスホニウムブロミド (360 mg、1.01 mmol、2当量) の混合物を30℃で1時間攪拌した後、THF (3 mL) 中の2-[(3R, 5R, 8R, 9R, 10S, 13S, 14S, 17S)-3-ヒドロキシ-3, 13-ジメチル-2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]フェナントレン-17-イル]-2-メチル-3-オキソ-プロパンニトリル (180 mg、0.50 mmol、1当量) の混合物を加えた。得られた混合物を30℃で、さらに2時間攪拌してから、 EtOAc (15 mL) で希釈し、水 (5 mL $\times$ 3) で洗浄した。有機層をブライン (20 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、ろ過し、濃縮した。その残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー (ISCO (登録商標)、4 g SepaFlash (登録商標) Silica Flash

Column、20 mL / 分において、0→25%の酢酸エチル／石油エーテルのグラジエントで溶出) によって精製して、2-[(3R, 5R, 8R, 9R, 10S, 13S, 14S, 17S)-3-ヒドロキシ-3, 13-ジメチル-2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ [a] フェナントレン-17-イル]-2-メチル-ブタ-3-エンニトリル (160 mg、収率89.4%) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 5.70-5.63 (m, 1H), 5.56-5.52 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 5.18-5.16 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 1.98-1.79 (m, 8H), 1.65-1.55 (m, 3H), 1.44-0.99 (m, 20H), 0.86 (s, 3H). [0169]

10

2-[(3R, 5R, 8R, 9R, 10S, 13S, 14S, 17S)-3-ヒドロキシ-3, 13-ジメチル-2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ [a] フェナントレン-17-イル]-2-メチル-ブタ-3-エナールの調製
【化61】



20

【0170】

トルエン (3 mL) 中の 2-[(3R, 5R, 8R, 9R, 10S, 13S, 14S, 17S)-3-ヒドロキシ-3, 13-ジメチル-2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ [a] フェナントレン-17-イル]-2-メチル-ブタ-3-エンニトリル (120 mg、0.34 mmol、1 当量) の溶液に、DIBAL-H (トルエン中 1.0 M、1.01 mL、3 当量) を 0℃ で加えた。得られた混合物を 0℃ で 3 時間攪拌してから、飽和 NH₄Cl 水溶液 (3 mL) でクエンチし、DCM (5 mL × 3) で抽出した。有機層を合わせ、ブライン (10 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮した。その残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー (ISCO (登録商標)、4 g SepaFlash (登録商標) Silica Flash Column、20 mL / 分において、0→20%の酢酸エチル／石油エーテルのグラジエントで溶出) によって精製して、2-[(3R, 5R, 8R, 9R, 10S, 13S, 14S, 17S)-3-ヒドロキシ-3, 13-ジメチル-2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ [a] フェナントレン-17-イル]-2-メチル-ブタ-3-エナール (100 mg、収率82.6%) を白色固体として得た。

30

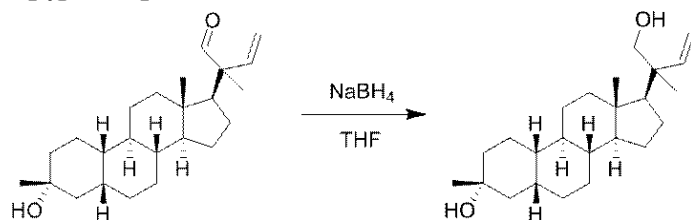
40

【0171】

(3R, 5R, 8R, 9R, 10S, 13S, 14S, 17S)-17-[1-(ヒドロキシメチル)-1-メチル-アリル]-3, 13-ジメチル-2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ [a] フェナントレン-3-オール の調製

50

【化 6 2】



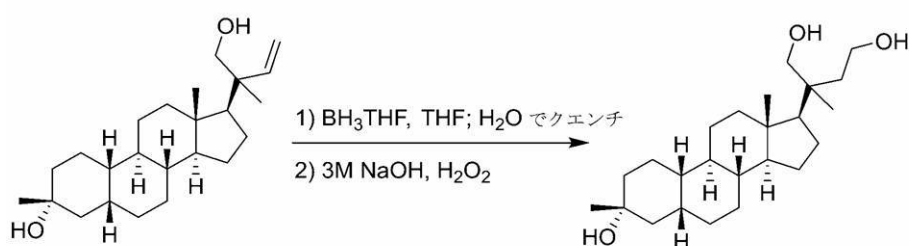
【0172】

THF (2 mL) 中の 2-[(3R, 5R, 8R, 9R, 10S, 13S, 14S, 17S)-3-ヒドロキシ-3, 13-ジメチル-2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ [a] フェナントレン-17-イル]-2-メチル-ブタ-3-エナール (110 mg、0.31 mmol、1 当量) の溶液に、NaBH₄ (58.0 mg、1.55 mmol、5 当量) を加えた。得られた混合物を 20℃で 2 時間攪拌した。続いて、その反応混合物を水 (2 mL) で希釈し、EtOAc (5 mL×2) で抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮した。その残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー (ISCO (登録商標)、4 g SepaFlash (登録商標) Silica Flash Column、20 mL/分において、0→40%の酢酸エチル/石油エーテルのグラジエントで溶出) によって精製して、(3R, 5R, 8R, 9R, 10S, 13S, 14S, 17S)-17-[1-(ヒドロキシメチル)-1-メチル-アリル]-3, 13-ジメチル-2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ [a] フェナントレン-3-オール (70 mg、収率 63.3%) を白色固体として得た。

【0173】

2-[(3R, 5R, 8R, 9R, 10S, 13S, 14S, 17S)-3-ヒドロキシ-3, 13-ジメチル-2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ [a] フェナントレン-17-イル]-2-メチル-ブタン-1, 4-ジオールの調製

【化 6 3】



【0174】

THF (3 mL) 中の (3R, 5R, 8R, 9R, 10S, 13S, 14S, 17S)-17-[1-(ヒドロキシメチル)-1-メチル-アリル]-3, 13-ジメチル-2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ [a] フェナントレン-3-オール (40 mg、0.11 mmol、1 当量) の溶液に、BH₃・THF (THF 中 1.0 M、0.55 mL、5 当量) を 0℃で加えた。得られた混合物を 20℃で 4 時間攪拌してから、H₂O (0.5 mL) によってクエンチした。この得られた混合物に、NaOH (H₂O 中 3.0 M、0.4 mL、1.1 当量) 及び H₂O₂ (472 mg、4.16 mmol、0.4 mL、H₂O 中 30%、3.8 当量) を逐次加え、その混合物を 20℃で、さらに 16 時間攪拌した。得られた混合物を飽和 Na₂SO₃ (2 mL) で希釈し、EtOAc (8 mL×3) で抽出した

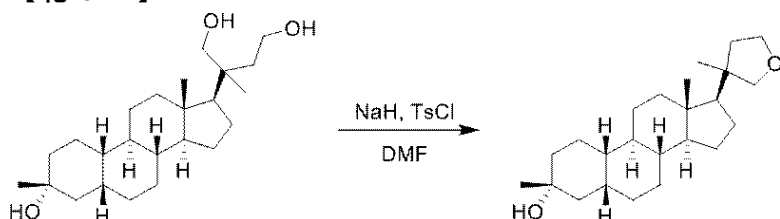
。有機層を合わせ、ブライン（10 mL）で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮した。その残渣を分取-TLC（石油エーテル／酢酸エチル＝1／1）によって精製して、2-[(3R, 5R, 8R, 9R, 10S, 13S, 14S, 17S)-3-ヒドロキシ-3, 13-ジメチル-2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]フェナントレン-17-イル]-2-メチル-ブタン-1, 4-ジオール（20 mg、収率47.6%）を無色油として得た。 ^1H NMR（400 MHz, CDCl_3 ） δ （ppm）3.73-3.66（m, 3H）, 3.51-3.49（d, J = 11.2 Hz, 1H）, 2.73（s, 1H）, 1.96-0.94（m, 33H）, 0.79（s, 3H）。

10

【0175】

（3R, 5R, 8R, 9R, 10S, 13S, 14S, 17S）-3, 13-ジメチル-17-（3-メチルテトラヒドロフラン-3-イル）-2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]フェナントレン-3-オールの調製

【化64】



20

【0176】

DMF（1 mL）中の2-[(3R, 5R, 8R, 9R, 10S, 13S, 14S, 17S)-3-ヒドロキシ-3, 13-ジメチル-2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]フェナントレン-17-イル]-2-メチル-ブタン-1, 4-ジオール（20 mg、0.053 mmol、1当量）の溶液に、NaH（21.1 mg、0.53 mmol、鉱油中60%、10当量）を加えた。その混合物を20℃で1時間攪拌した後、4-メチルベンゼンスルホンクロリド（15.1 mg、0.079 mmol、1.5当量）を加え、その混合物をさらに2時間攪拌した。続いて、その反応混合物を水（1 mL）によってクエンチし、EtOAc（5 mL×2）で抽出した。合わせた有機層を H_2O （3 mL）、ブライン（3 mL）で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮した。その残渣を分取-TLC（石油エーテル／酢酸エチル＝2／1）によって精製して、（3R, 5R, 8R, 9R, 10S, 13S, 14S, 17S）-3, 13-ジメチル-17-（3-メチルテトラヒドロフラン-3-イル）-2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]フェナントレン-3-オール（6.1 mg、収率32.0%）を白色固体として得た。LCMS（ESI） m/z , $\text{C}_{24}\text{H}_{40}\text{O}_2$ ：計算値 360.57, 実測値 [M-OH] $^+$ ：343.3。 ^1H NMR（400 MHz, CDCl_3 ） δ （ppm）3.89-3.79（m, 2H）3.52-3.49（m, 2H）1.86-1.79（m, 5H）1.64-1.61（m, 5H）1.42-1.07（m, 23H）0.74（s, 3H）。 ^{13}C NMR（100 MHz, CDCl_3 ） δ （ppm）79.39, 72.05, 67.42, 57.80, 55.28, 45.54, 43.91, 41.27, 41.21, 40.36, 40.06, 38.20, 37.72, 34.76, 34.57, 31.46, 26.44, 25.97, 25.54, 25.43, 23.94, 23.87, 23.83, 14.27。

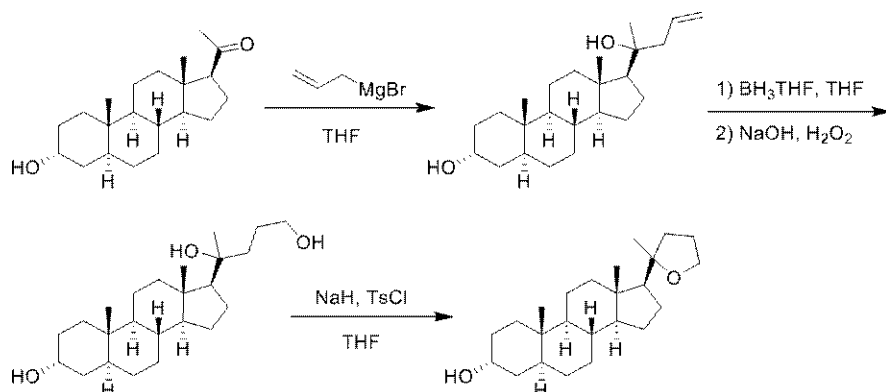
30

40

【0177】

50

実施例 8：(3R, 5S, 8R, 9S, 10S, 13S, 14S, 17S) - 10, 13-ジメチル-17-(2-メチルテトラヒドロフラン-2-イル)-2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 11, 12, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ [a] フェナントレン-3-オール
【化 6 5】

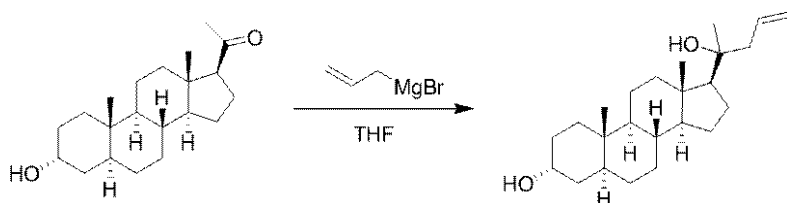


10

【0178】

(3R, 5S, 8R, 9S, 10S, 13S, 14S, 17S) - 17-(1-ヒドロキシ-1-メチル-ブタ-3-エニル)-10, 13-ジメチル-2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 11, 12, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ [a] フェナントレン-3-オール
【化 6 6】

20



【0179】

THF (15 mL) 中の 1-[(3R, 5S, 8R, 9S, 10S, 13S, 14S, 17S) - 3-ヒドロキシ-10, 13-ジメチル-2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 11, 12, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ [a] フェナントレン-17-イル] エタノン (1.00 g、3.14 mmol、1 当量) の溶液に、アリル (プロモ) マグネシウム (エーテル中 1.0 M、5.0 mL、1.6 当量) を 0℃ で滴下した。得られた混合物を室温まで昇温し、20 時間攪拌した。続いて、その反応混合物を水 (15 mL) で希釈し、EtOAc (20 mL × 2) で抽出した。有機層を合わせ、ブライン (10 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮した。その残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー (ISCO (登録商標)、12 g SepaFlash (登録商標) Silica Flash Column、20 mL / 分において、0 → 10% の酢酸エチル / 石油エーテルのグラジエントで溶出) によって精製して、(3R, 5S, 8R, 9S, 10S, 13S, 14S, 17S) - 17-(1-ヒドロキシ-1-メチル-ブタ-3-エニル)-10, 13-ジメチル-2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 11, 12, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ [a] フェナントレン-3-オール (340 mg、収率 30.0%) を白色固体として得た。

30

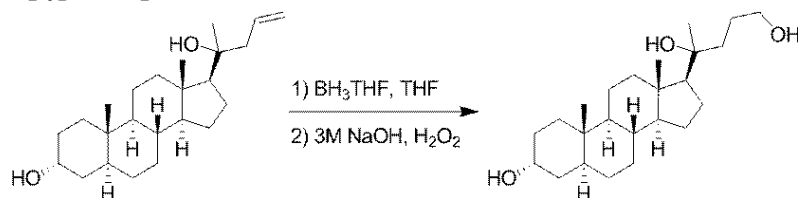
40

【0180】

4-[(3R, 5S, 8R, 9S, 10S, 13S, 14S, 17S) - 3-ヒドロキシ-10, 13-ジメチル-2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 11, 12, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ [a] フェナントレン-17-イル] ペンタン-1, 4-ジオールの調製

50

【化 6 7】



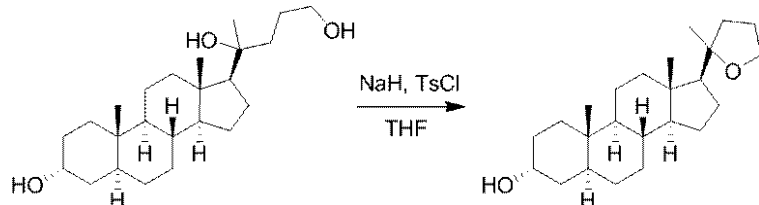
【0181】

THF (5 mL) 中の (3R, 5S, 8R, 9S, 10S, 13S, 14S, 17S) - 17 - (1 - ヒドロキシ - 1 - メチル - ブタ - 3 - エニル) - 10, 13 - ジメチル - 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 11, 12, 14, 15, 16, 17 - テトラデカヒドロ - 1H - シクロペンタ [a] フェナントレン - 3 - オール (130 mg、0.36 mmol、1 当量) の溶液に、BH₃・THF (THF 中 1.0 M、1.08 mL、3 当量) を 0℃ で加えた。得られた混合物を室温で 3 時間攪拌した後、NaOH (水中 3.0 M、1.32 mL、11 当量) 及び H₂O₂ (1.53 g、13.5 mmol、1.38 mL、H₂O 中 30%、37.5 当量) を加え、その混合物を室温でさらに 16 時間攪拌した。飽和 Na₂SO₃ 水溶液 (5 mL) を加えることで、その反応をクエンチし、EtOAc (15 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層を水 (100 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮して、4 - [(3R, 5S, 8R, 9S, 10S, 13S, 14S, 17S) - 3 - ヒドロキシ - 10, 13 - ジメチル - 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 11, 12, 14, 15, 16, 17 - テトラデカヒドロ - 1H - シクロペンタ [a] フェナントレン - 17 - イル] ペンタン - 1, 4 - ジオール (110 mg、粗物) を白色固体として得、さらなる精製をせずに、次の工程で直接使用した。

【0182】

(3R, 5S, 8R, 9S, 10S, 13S, 14S, 17S) - 10, 13 - ジメチル - 17 - (2 - メチルテトラヒドロフラン - 2 - イル) - 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 11, 12, 14, 15, 16, 17 - テトラデカヒドロ - 1H - シクロペンタ [a] フェナントレン - 3 - オールの調製

【化 6 8】



【0183】

THF (5 mL) 中の 4 - [(3R, 5S, 8R, 9S, 10S, 13S, 14S, 17S) - 3 - ヒドロキシ - 10, 13 - ジメチル - 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 11, 12, 14, 15, 16, 17 - テトラデカヒドロ - 1H - シクロペンタ [a] フェナントレン - 17 - イル] ペンタン - 1, 4 - ジオール (100 mg、0.26 mmol、1 当量) の溶液に、NaH (31.7 mg、0.79 mmol、鉱油中 60%、3 当量) を加えた。その混合物を 25℃ で 1 時間攪拌した後、4 - メチルベンゼンスルフィニルクロリド (59.3 mg、0.31 mmol、1.2 当量) を加えた。得られた混合物をさらに 1 時間、25℃ で攪拌した後、別個の分の NaH (31.7 mg、0.79 mmol、鉱油中 60%、3 当量) を加え、その混合物を 25℃ で、さらに 48 時間攪拌した。その反応混合物を水 (2 mL) によってクエンチし、1.0 M HCl 水溶液で、pH 約 8 まで調整してから、EtOAc (10 mL × 2) で抽出した。有機層を合わせ、ブライン (15 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、ろ過し、濃縮した。得られた残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー (ISCO (登録商標)、4 g SepaFlash (登録商標) Silica Flash Column、15 mL / 分において、0

→ 15%の酢酸エチル／石油エーテルのグラジエントで溶出) によって精製して、(3R, 5S, 8R, 9S, 10S, 13S, 14S, 17S) - 10, 13-ジメチル-17-(2-メチルテトラヒドロフラン-2-イル)-2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 11, 12, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]フェナントレン-3-オール (11.2 mg、収率11.4%) を白色固体として得た。LCMS (ESI) m/z, C₂₄H₄₀O₂: 計算値 360.57, 実測値 (M-OH)⁺: 343.3. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 4.05 (s, 1H) 3.92-3.88 (m, 1H) 3.79-3.77 (m, 1H) 2.07-2.03 (m, 1H) 1.87-1.60 (m, 10H) 1.54-0.95 (m, 19H) 0.79-0.74 (m, 7H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 84.97, 68.26, 66.64, 59.50, 56.69, 54.38, 42.93, 40.29, 39.16, 37.99, 36.09, 35.91, 35.05, 32.19, 31.93, 29.03, 28.58, 26.59, 25.17, 23.77, 22.98, 20.66, 13.45, 11.20. [0184]

10

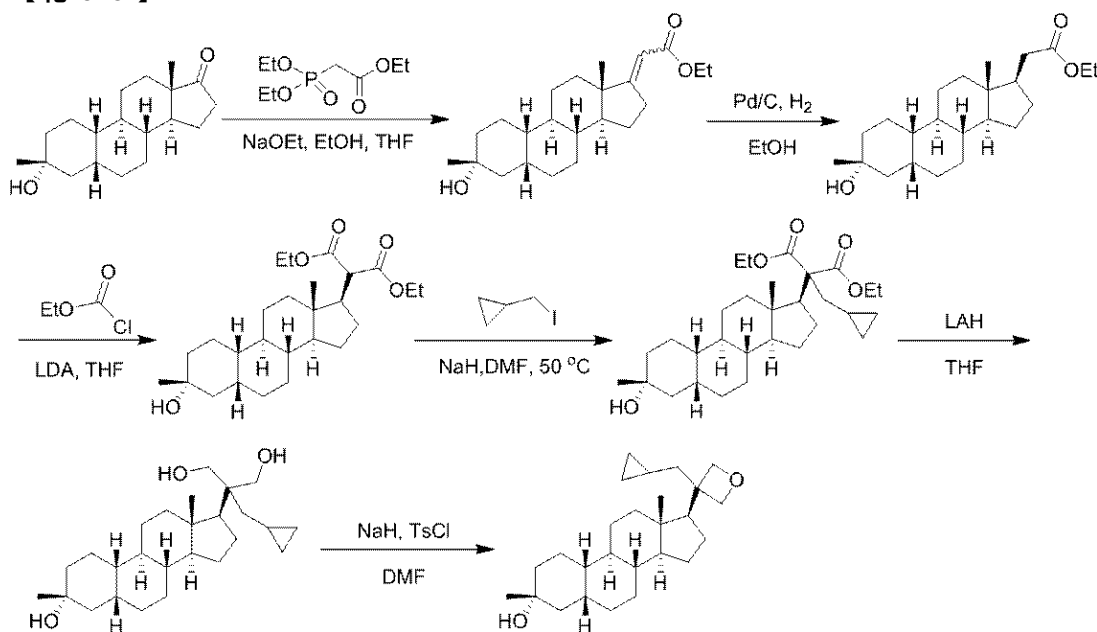
20

30

40

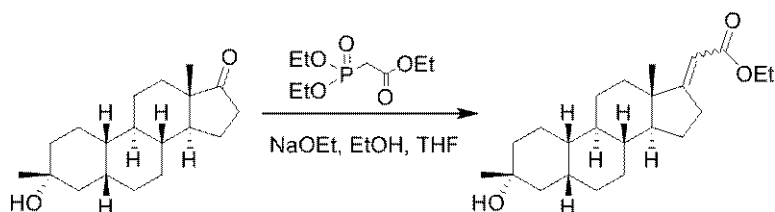
50

実施例9: (3R, 5R, 8R, 9R, 10S, 13S, 14S, 17S) - 17-[3-(シクロプロピルメチル)オキセタン-3-イル]-3, 13-ジメチル-2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]フェナントレン-3-オール [化69]



[0185]

エチル 2-((3R, 5R, 8R, 9R, 10S, 13S, 14S) - 3-ヒドロキシ-3, 13-ジメチルヘキサデカヒドロ-17H-シクロペンタ[a]フェナントレン-17-イリデン) アセテートの調製 [化70]



[0186]

THF (20 mL) 及びエタノール (20 mL) 中の (3R, 5R, 8R, 9R, 10S, 13S, 14S) - 3-ヒドロキシ-3, 13-ジメチル-1, 2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 14, 15, 16-テトラデカヒドロシクロペンタ [a] フェナントレン-17-オン (2.00 g、6.89 mmol、1当量) の溶液に、ナトリウムエタノレート (EtOH 中 1.5 M、45.9 mL、10当量) 及びエチル 2-ジエトキシホスホリルアセテート (15.4 g、68.9 mmol、13.7 mL、10当量) を加えた。得られた混合物を 85 °C で 16 時間攪拌してから、濃縮した。得られた残渣を EtOAc (100 mL) で希釈し、H₂O (50 mL) 中の 1.0 M HCl、飽和 NaHCO₃ 水溶液 (50 mL)、ブライン (50 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、ろ過し、濃縮した。その残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー (ISCO (登録商標)、80 g SepaFlash (登録商標) Silica Flash Column、0→20% の酢酸エチル/石油エーテルのグラジエントという溶離剤、60 mL/分) によって精製して、エチル 2-((3R, 5R, 8R, 9R, 10S, 13S, 14S) - 3-ヒドロキシ-3, 13-ジメチルヘキサデカヒドロ-17H-シクロペンタ [a] フェナントレン-17-イリデン) アセテート (2.40 g、収率 96.6%) を白色固体として得た。

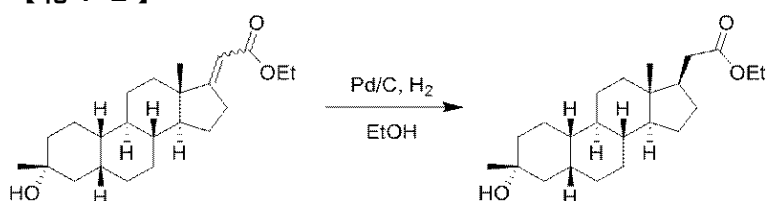
10

【0187】

エチル 2-[(3R, 5R, 8R, 9R, 10S, 13R, 14S, 17R) - 3-ヒドロキシ-3, 13-ジメチル-2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ [a] フェナントレン-17-イル] アセテートの調製

20

【化 71】



【0188】

EtOH (40 mL) 中のエチル 2-((3R, 5R, 8R, 9R, 10S, 13S, 14S) - 3-ヒドロキシ-3, 13-ジメチルヘキサデカヒドロ-17H-シクロペンタ [a] フェナントレン-17-イリデン) アセテート (3.00 g、8.32 mmol、1当量) の溶液に、Pd/C (400 mg、担持量 10 wt%) を N₂ 雰囲気下で加えてから、その混合物を H₂ (15 psi) 下、室温で 18 時間攪拌した。得られた反応混合物をろ過し、そのろ液を濃縮して、エチル 2-[(3R, 5R, 8R, 9R, 10S, 13R, 14S, 17R) - 3-ヒドロキシ-3, 13-ジメチル-2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ [a] フェナントレン-17-イル] アセテート (3.00 g、収率 99.4%) を無色油として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 4.12 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 2.36 (dd, J = 4.8, 14.4 Hz, 1H), 2.11 (dd, J = 9.6, 14.4 Hz, 1H), 1.97-1.75 (m, 5H), 1.67-1.60 (m, 3H), 1.50-1.37 (m, 6H), 1.36-1.20 (m, 11H), 1.18-0.97 (m, 6H), 0.60 (s, 3H)。

30

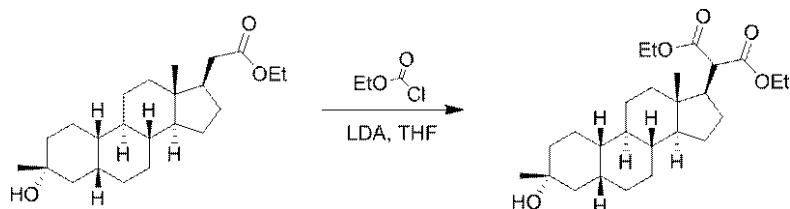
40

【0189】

ジエチル 2-[(3R, 5R, 8R, 9R, 10S, 13S, 14S, 17R) - 3-ヒドロキシ-3, 13-ジメチル-2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ [a] フェナントレン-17-イル] プロパンジオエートの調製

50

【化 7 2】



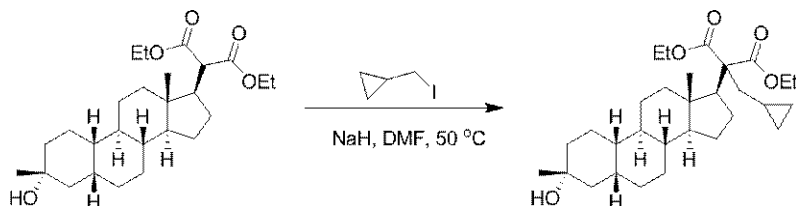
【0190】

THF (40 mL) 中の DIPEA (1.40 g、13.8 mmol、1.95 mL、2.5 当量) の溶液に、*n*-BuLi (ヘキサン中 2.5 M、5.52 mL、2.5 当量) を 0℃ で滴下した。その混合物を 0℃ で 0.5 時間攪拌した後、エチル 2-[(3R, 5R, 8R, 9R, 10S, 13R, 14S, 17R)-3-ヒドロキシ-3, 13-ジメチル-2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ [a] フェナントレン-17-イル] アセテート (2.00 g、5.52 mmol、1 当量) 及び *N*-[ビス(ジメチルアミノ)ホスホリル]-*N*-メチル-メタンアミン (1.0 M、5.52 mL、1 当量) を -78℃ で滴下した。得られた混合物を -78℃ で、さらに 0.5 時間攪拌した後、エチルカルボノクロリド (1.22 g、11.3 mmol、1.07 mL、2.04 当量) を -78℃ で滴下してから、その混合物を -78℃ で 4 時間攪拌した。その反応混合物を飽和 NH₄Cl 水溶液 (50 mL) でクエンチし、EtOAc (50 mL × 2) で抽出した。有機層を合わせ、ブライン (50 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、ろ過し、濃縮した。その残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー (ISCO (登録商標)、80 g SepaFlash (登録商標) Silica Flash Column、0→20% の酢酸エチル/石油エーテルのグラジエントという溶離剤、40 mL/分) によって精製して、ジエチル 2-[(3R, 5R, 8R, 9R, 10S, 13S, 14S, 17R)-3-ヒドロキシ-3, 13-ジメチル-2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ [a] フェナントレン-17-イル] プロパンジオエート (1.35 g、収率 59%) を黄色固体として得た。LCMS (ESI) *m/z*, C₂₆H₄₂O₅: 計算値 434.30, 実測値 (M+Na)⁺: 457.2. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 4.22–4.11 (m, 4H), 3.30 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 2.26–2.16 (m, 1H), 2.00–1.88 (m, 1H), 1.87–1.77 (m, 3H), 1.65–1.61 (m, 2H), 1.49–1.02 (m, 27H), 0.71 (s, 3H).

【0191】

ジエチル 2-(シクロプロピルメチル)-2-[(3R, 5R, 8R, 9R, 10S, 13S, 14S, 17S)-3-ヒドロキシ-3, 13-ジメチル-2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ [a] フェナントレン-17-イル] プロパンジオエートの調製

【化 7 3】



【0192】

DMF (5 mL) 中のジエチル 2-[(3R, 5R, 8R, 9R, 10S, 13S, 14S, 17R)-3-ヒドロキシ-3, 13-ジメチル-2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ [a] フェナントレン-17-イル] プロパンジオエートの調製

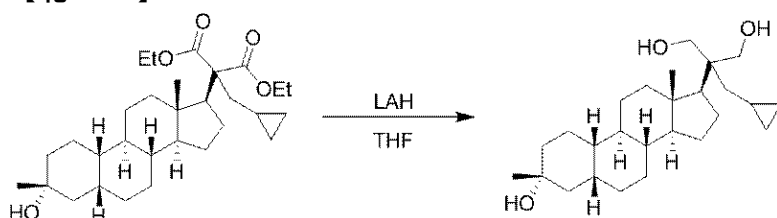
a] フェナントレン-17-イル] プロパンジオエート (250 mg、0.58 mmol、1 当量) の溶液に、NaH (69 mg、1.74 mmol、鉱油中 60%、3 当量) を 0℃ で加えた。得られた混合物を 0℃ で 0.5 時間攪拌した後、ヨードメチルシクロプロパン (209 mg、1.15 mmol、2 当量) を加え、その混合物を 50℃ で、さらに 16 時間攪拌した。続いて、その反応混合物を H₂O (5 mL) で、0℃ でクエンチし、EtOAc (5 mL × 3) で抽出した。有機層を合わせ、ブライン (15 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、ろ過し、濃縮した。その残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー (ISCO (登録商標)、4 g SepaFlash (登録商標) Silica Flash Column、20 mL / 分において、0 → 25% の酢酸エチル / 石油エーテルのグラジエントで溶出) によって精製して、ジエチル 2- (シクロプロピルメチル) -2- [(3R, 5R, 8R, 9R, 10S, 13S, 14S, 17S) -3-ヒドロキシ-3, 13-ジメチル-2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ [a] フェナントレン-17-イル] プロパンジオエート (170 mg、収率 60%) を淡黄色油として得た。

10

【0193】

2- (シクロプロピルメチル) -2- [(3R, 5R, 8R, 9R, 10S, 13S, 14S, 17S) -3-ヒドロキシ-3, 13-ジメチル-2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ [a] フェナントレン-17-イル] プロパン-1, 3-ジオールの調製

20



【0194】

THF (10 mL) 中のジエチル 2- (シクロプロピルメチル) -2- [(3R, 5R, 8R, 9R, 10S, 13S, 14S, 17S) -3-ヒドロキシ-3, 13-ジメチル-2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ [a] フェナントレン-17-イル] プロパンジオエート (170 mg、0.35 mmol、1 当量) の溶液に、LiAlH₄ (66 mg、1.75 mmol、5 当量) を 0℃ で加えた。得られた混合物を 20℃ で 16 時間攪拌した。その反応混合物を NaOH 水溶液 (1.0 M、3 mL) によってクエンチし、EtOAc (5 mL × 3) で抽出した。有機層を合わせ、ブライン (15 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、ろ過し、濃縮した。その残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー (ISCO (登録商標)、4 g SepaFlash (登録商標) Silica Flash Column、20 mL / 分において、25 → 75% の酢酸エチル / 石油エーテルのグラジエントで溶出) によって精製して、2- (シクロプロピルメチル) -2- [(3R, 5R, 8R, 9R, 10S, 13S, 14S, 17S) -3-ヒドロキシ-3, 13-ジメチル-2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ [a] フェナントレン-17-イル] プロパン-1, 3-ジオール (120 mg、収率 85%) を白色固体として得た。

30

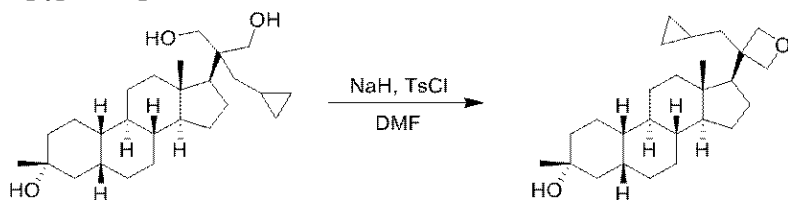
40

【0195】

(3R, 5R, 8R, 9R, 10S, 13S, 14S, 17S) -17- [3- (シクロプロピルメチル) オキセタン-3-イル] -3, 13-ジメチル-2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ [a] フェナントレン-3-オール

50

【化 75】



【0196】

DMF (3 mL) 中の 2-(シクロプロピルメチル)-2-[(3R, 5R, 8R, 9R, 10S, 13S, 14S, 17S)-3-ヒドロキシ-3, 13-ジメチル-2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]フェナントレン-17-イル]プロパン-1, 3-ジオール (70 mg、0.17 mmol、1 当量) の溶液に、NaH (27.7 mg、0.69 mmol、鉱油中 60%、4 当量) を加えた。得られた混合物を 20℃ で 0.5 時間攪拌した後、TsCl (42.3 mg、0.22 mmol、1.3 当量) を加えてから、その混合物を 20℃ で、さらに 16 時間攪拌した。その反応混合物を H₂O (5 mL) によって 0℃ でクエンチし、EtOAc (5 mL × 3) で抽出した。有機層を合わせ、ブライン (15 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、ろ過し、濃縮した。得られた残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー (ISCO (登録商標)、4 g SepaFlash (登録商標) Silica Flash Column、20 mL/分において、0→20% の酢酸エチル/石油エーテルのグラジエントで溶出) によって精製して、(3R, 5R, 8R, 9R, 10S, 13S, 14S, 17S)-17-[3-(シクロプロピルメチル)オキセタン-3-イル]-3, 13-ジメチル-2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]フェナントレン-3-オール (19.7 mg、収率 29%) を白色固体として得た。LCMS (ESI) m/z, C₂₆H₄₂O₂: 計算値 386.32, 実測値 (M-OH)⁺: 369.2. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 4.88 (d, J = 6.02 Hz, 1H), 4.61-4.56 (m, 1H), 4.55-4.51 (m, 1H), 4.35 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 2.15-2.03 (m, 1H), 1.99-1.89 (m, 2H), 1.87-1.78 (m, 4H), 1.73-1.55 (m, 6H), 1.50-1.34 (m, 6H), 1.29-1.19 (m, 8H), 1.12-0.99 (m, 3H), 0.96-0.88 (m, 1H), 0.60-0.50 (m, 5H), 0.26-0.17 (m, 1H), 0.12-0.03 (m, 1H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 75.9, 74.3, 68.0, 51.7, 48.6, 42.3, 39.7, 38.6, 37.2, 36.3, 36.1, 33.6, 30.7, 30.5, 27.4, 22.5, 22.0, 21.6, 21.4, 20.6, 20.2, 8.4, 2.4, 1.4.

【0197】

実施例 10: (3R, 5R, 8R, 9R, 10S, 13S, 14S, 17S)-17-(3-フルオロオキセタン-3-イル)-3, 13-ジメチル-2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]フェナントレン-3-オール

10

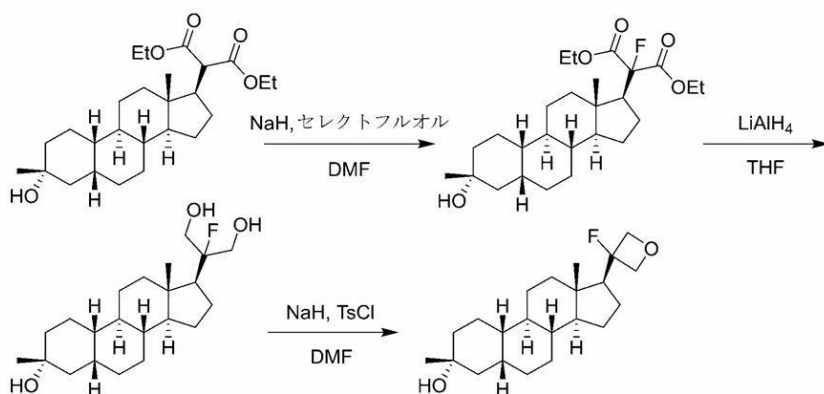
20

30

40

50

【化 7 6】



10

【0198】

ジエチル 2-フルオロ-2-[(3R, 5R, 8R, 9R, 10S, 13S, 14S, 17S)-3-ヒドロキシ-3, 13-ジメチル-2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]フェナントレン-17-イル]プロパンジオエートの調製

【化 7 7】



20

【0199】

DMF (20 mL) 中のジエチル 2-[(3R, 5R, 8R, 9R, 10S, 13S, 14S, 17S)-3-ヒドロキシ-3, 13-ジメチル-2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]フェナントレン-17-イル]プロパンジオエート (500 mg、1.15 mmol、1 当量) の溶液に、NaH (230 mg、5.75 mmol、鉱油中 60%、5 当量) を 0℃ で加えた。その混合物を 0℃ で 0.5 時間攪拌した後、1-(クロロメチル)-4-フルオロ-1, 4-ジアゾニアビスクロ[2.2.2]オクタンジテトラフルオロボレート (1.22 g、3.45 mmol、3 当量) を 0℃ で加えた。得られた混合物を室温で 16 時間攪拌した。その反応混合物を飽和 NH₄Cl 水溶液 (20 mL) によってクエンチし、EtOAc (15 mL × 2) で抽出した。有機層を合わせ、ブライン (15 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、ろ過し、濃縮した。その残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー (ISCO (登録商標)、12 g SepaFlash (登録商標) Silica Flash Column、0→10% の酢酸エチル/ジクロロメタンのグラジエントという溶離剤、20 mL/分) によって精製して、ジエチル 2-フルオロ-2-[(3R, 5R, 8R, 9R, 10S, 13S, 14S, 17S)-3-ヒドロキシ-3, 13-ジメチル-2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]フェナントレン-17-イル]プロパンジオエート (470 mg、収率 90%) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 4.38–4.17 (m, 4H), 2.56–2.38 (m, 1H), 1.87–1.75 (m, 5H), 1.66–1.55 (m, 7H), 1.44–1.37 (m, 4H), 1.34

30

40

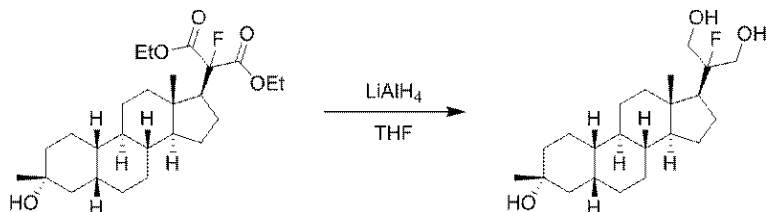
50

−1.25 (m, 12H), 1.20−1.12 (m, 3H), 1.10−1.03 (m, 2H), 0.81 (d, $J = 4.8$ Hz, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ (ppm) −174.29.

【0200】

2-フルオロ-2-[(3R, 5R, 8R, 9R, 10S, 13S, 14S, 17S)-3-ヒドロキシ-3, 13-ジメチル-2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]フェナントレン-17-イル]プロパン-1, 3-ジオールの調製

【化78】



10

【0201】

THF (50 mL) 中の LiAlH_4 (394 mg、10.4 mmol、10 当量) の溶液に、ジエチル 2-フルオロ-2-[(3R, 5R, 8R, 9R, 10S, 13S, 14S, 17S)-3-ヒドロキシ-3, 13-ジメチル-2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]フェナントレン-17-イル]プロパンジオエート (470 mg、1.04 mmol、1 当量) を加えた。その混合物を室温で 4 時間攪拌した。その反応混合物を H_2O (10 mL) によってクエンチし、 EtOAc (15 mL $\times$ 2) で抽出した。有機層を合わせ、ブライン (10 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、ろ過し、濃縮した。その残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー (ISCO (登録商標)、12 g Sepa Flash (登録商標) Silica Flash Column、0→10% のメタノール/ジクロロメタンのグラジエントという溶離剤、20 mL/分) によって精製して、2-フルオロ-2-[(3R, 5R, 8R, 9R, 10S, 13S, 14S, 17S)-3-ヒドロキシ-3, 13-ジメチル-2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]フェナントレン-17-イル]プロパン-1, 3-ジオール (190 mg、収率 49%) を白色固体として得た。

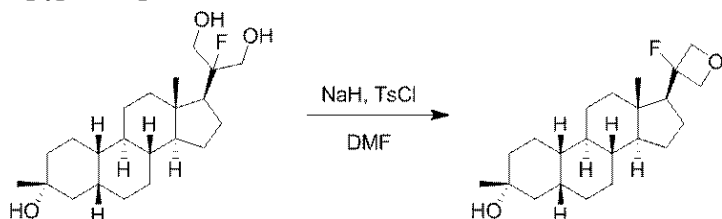
20

30

【0202】

(3R, 5R, 8R, 9R, 10S, 13S, 14S, 17S)-17-(3-フルオロオキシタン-3-イル)-3, 13-ジメチル-2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]フェナントレン-3-オールの調製

【化79】



40

【0203】

DMF (8 mL) 中の 2-フルオロ-2-[(3R, 5R, 8R, 9R, 10S, 13S, 14S, 17S)-3-ヒドロキシ-3, 13-ジメチル-2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]フェナントレン-17-イル]プロパン-1, 3-ジオール (190 mg、0

50

．52mmol、1当量）の溶液に、NaH（103mg、2.58mmol、鉱油中60%、5当量）を0℃で加えた。その混合物を0℃で1時間攪拌した後、4-メチルベンゼンスルホニルクロリド（118mg、0.62mmol、1.2当量）を0℃で加え、得られた混合物を室温で、さらに15時間攪拌した。その反応混合物を飽和NH₄Cl水溶液（20mL）によってクエンチし、EtOAc（20mL×2）で抽出した。有機層を合わせ、ブライン（20mL）で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、ろ過し、濃縮した。その残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（ISCO（登録商標）、4g SepaFlash（登録商標）Silica Flash Column、0→30%の酢酸エチル／石油エーテルのグラジエントという溶離剤、20mL／分）によって精製して、（3R, 5R, 8R, 9R, 10S, 13S, 14S, 17S）-17-（3-フルオロオキシタン-3-イル）-3, 13-ジメチル-2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ [a] フェナントレン-3-オール（65mg、収率36%）を白色固体として得た。LCMS（ESI） m/z, C₂₂H₃₅FO₂: 計算値 350.26, 実測値 [M-OH]⁺: 333.26. ¹H NMR（400MHz, CDCl₃） δ（ppm） 4.89-4.60（m, 4H）, 2.00-1.79（m, 7H）, 1.74-1.63（m, 2H）, 1.48-1.36（m, 5H）, 1.33-0.98（m, 14H）, 0.65（d, J = 1.2 Hz, 3H）。¹⁹F NMR（376MHz, CDCl₃） δ（ppm） -147.27. ¹³C NMR（100MHz, CDCl₃） δ（ppm） 99.89, 97.85, 81.32, 81.07, 80.20, 79.94, 72.04, 54.88, 53.66, 43.58, 41.17, 40.35, 39.28, 37.73, 34.74, 31.39, 26.47, 26.06, 25.42, 24.25, 22.87, 12.87.

10

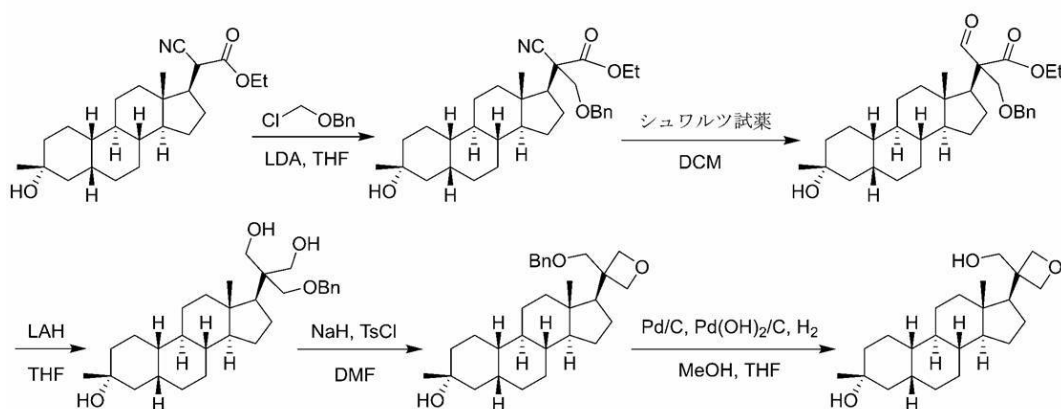
20

【0204】

実施例11：（3R, 5R, 8R, 9R, 10S, 13S, 14S, 17S）-17-〔3-（ヒドロキシメチル）オキシタン-3-イル〕-3, 13-ジメチル-2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ [a] フェナントレン-3-オール

【化80】

30



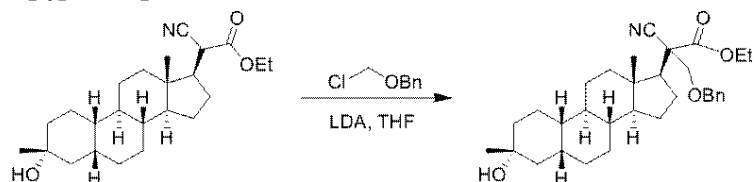
40

【0205】

エチル 3-ベンジルオキシ-2-シアノ-2-〔（3R, 5R, 8R, 9R, 10S, 13S, 14S, 17S）-3-ヒドロキシ-3, 13-ジメチル-2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ [a] フェナントレン-17-イル〕プロパノエートの調製

50

【化 8 1】



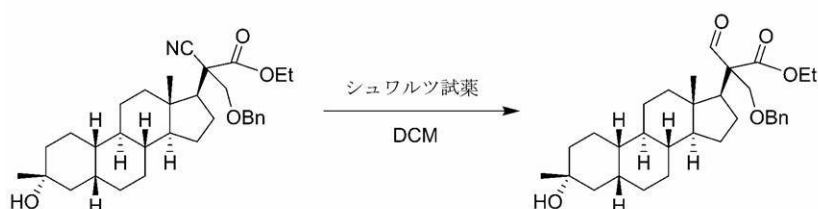
【0206】

THF (50 mL) 中のエチル 2-シアノ-2-[(3R, 5R, 8R, 9R, 10S, 13S, 14S, 17R)-3-ヒドロキシ-3, 13-ジメチル-2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]フェナントレン-17-イル]アセテート (4.00 g、10.3 mmol、1 当量) の溶液に、LDA (THF 中 2.5 M、10.3 mL、2.5 当量) を -78℃ で、N₂ 雰囲気下に加えた。その混合物を -78℃ で 0.5 時間攪拌した後、クロロメトキシメチルベンゼン (2.40 g、15.4 mmol、2.1 mL、1.5 当量) を -78℃ で加えた。得られた混合物を 20℃ まで昇温し、さらに 16 時間攪拌した。その反応混合物を飽和 NH₄Cl 水溶液 (15 mL) によってクエンチし、EtOAc (50 mL × 2) で抽出した。有機層を合わせ、ブライン (40 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、ろ過し、濃縮した。その残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー (ISCO (登録商標)、24 g SepaFlash (登録商標) Silica Flash Column、20 mL/分において、0→20%の酢酸エチル/石油エーテルのグラジエントで溶出) によって精製して、エチル 3-ベンジルオキシ-2-シアノ-2-[(3R, 5R, 8R, 9R, 10S, 13S, 14S, 17S)-3-ヒドロキシ-3, 13-ジメチル-2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]フェナントレン-17-イル]プロパノエート (3.50 g、収率 66%) を無色油として得た。

【0207】

エチル 2-(ベンジルオキシメチル)-2-[(3R, 5R, 8R, 9R, 10S, 13S, 14S, 17S)-3-ヒドロキシ-3, 13-ジメチル-2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]フェナントレン-17-イル]-3-オキソプロパノエートの調製

【化 8 2】



【0208】

DCM (30 mL) 中のエチル 3-ベンジルオキシ-2-シアノ-2-(3R, 5R, 8R, 9R, 10S, 13S, 14S, 17S)-3-ヒドロキシ-3, 13-ジメチル-2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]フェナントレン-17-イル]プロパノエート (2.00 g、3.94 mmol、1 当量) の溶液に、ビス(シクロペンタジエニル)ジルコニウムクロリドヒドリド (4.26 g、純度 95%、15.7 mmol、4 当量) を加えた。得られた混合物を N₂ 下、20℃ で 16 時間攪拌した。その反応混合物を水 (30 mL) で希釈し、EtOAc (50 mL × 3) で抽出した。有機層を合わせ、ブライン (50 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、ろ過し、濃縮した。その残渣をフラッシュシ

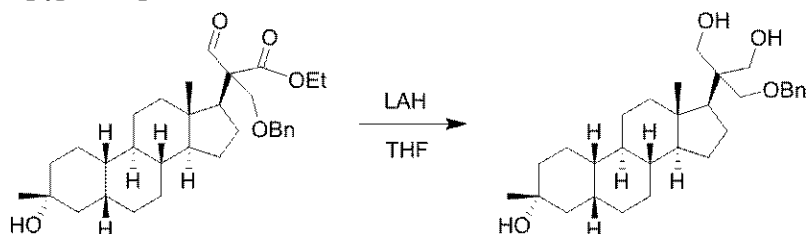
リカゲルクロマトグラフィー（ISCO（登録商標）、20 g SepaFlash（登録商標）Silica Flash Column、30 mL／分において、0→20％の酢酸エチル／石油エーテルのグラジエントで溶出）によって精製して、エチル 2-（ベンジルオキシメチル）-2-〔（3R, 5R, 8R, 9R, 10S, 13S, 14S, 17S）-3-ヒドロキシ-3, 13-ジメチル-2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ〔a〕フェナントレン-17-イル〕-3-オキソプロパノエート（1.70 g、収率84％）を白色固体として得た。¹H NMR（400 MHz, CDCl₃） δ （ppm）10.44（s, 1H）, 7.34-7.22（m, 5H）, 4.51-4.48（d, J = 12.4 Hz, 1H）, 4.37-4.34（d, J = 12.4 Hz, 1H）, 4.30-4.21（m, 2H）, 4.00-3.98（d, J = 8.0 Hz, 1H）, 3.65-3.63（d, J = 8.0 Hz, 1H）, 2.04-1.77（m, 8H）, 1.43-0.96（m, 22H）, 0.63（s, 3H）.

10

【0209】

2-（ベンジルオキシメチル）-2-〔（3R, 5R, 8R, 9R, 10S, 13S, 14S, 17S）-3-ヒドロキシ-3, 13-ジメチル-2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ〔a〕フェナントレン-17-イル〕プロパン-1, 3-ジオールの調製
【化83】

20



【0210】

THF（40 mL）中のエチル 2-（ベンジルオキシメチル）-2-〔（3R, 5R, 8R, 9R, 10S, 13S, 14S, 17S）-3-ヒドロキシ-3, 13-ジメチル-2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ〔a〕フェナントレン-17-イル〕-3-オキソプロパノエート（1.70 g、3.33 mmol、1当量）の溶液に、LiAlH₄（379 mg、9.99 mmol、3当量）を加えた。得られた混合物を20℃で2時間攪拌してから、10％NaOH水溶液（8 mL）でクエンチし、EtOAc（15 mL×3）で抽出した。有機層を合わせ、ブライン（10 mL）で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、ろ過し、濃縮した。得られた残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（ISCO（登録商標）、12 g SepaFlash（登録商標）Silica Flash Column、20 mL／分において、0→70％の酢酸エチル／石油エーテルのグラジエントで溶出）によって精製して、2-（ベンジルオキシメチル）-2-〔（3R, 5R, 8R, 9R, 10S, 13S, 14S, 17S）-3-ヒドロキシ-3, 13-ジメチル-2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ〔a〕フェナントレン-17-イル〕プロパン-1, 3-ジオール（1.30 g、収率83％）を無色油として得た。

30

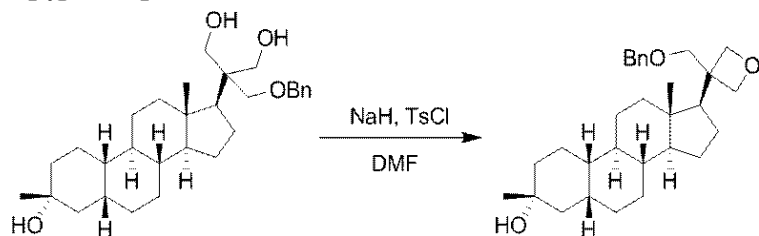
40

【0211】

（3R, 5R, 8R, 9R, 10S, 13S, 14S, 17S）-17-〔3-（ベンジルオキシメチル）オキセタン-3-イル〕-3, 13-ジメチル-2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ〔a〕フェナントレン-3-オール

50

【化 8 4】



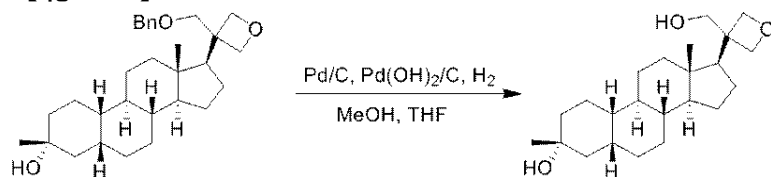
【0212】

DMF (6 mL) 中の 2-(ベンジルオキシメチル)-2-[(3R, 5R, 8R, 9R, 10S, 13S, 14S, 17S)-3-ヒドロキシ-3, 13-ジメチル-2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]フェナントレン-17-イル]プロパン-1, 3-ジオール (1.20 g、2.55 mmol、1 当量) の溶液に、NaH (204 mg、5.10 mmol、鉱油中 60%、2 当量) を加えた。得られた混合物を 20℃ で 1 時間攪拌した後、4-メチルベンゼンスルホンクロリド (534 mg、2.80 mmol、1.1 当量) を加えてから、その混合物を 20℃ で 2 時間攪拌した。その反応混合物を水 (10 mL) によってクエンチし、EtOAc (15 mL × 3) で抽出した。有機層を合わせ、ブライン (10 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、ろ過し、濃縮した。その残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー (ISCO (登録商標)、12 g SepaFlash (登録商標) Silica Flash Column、20 mL/分において、0 → 40% の酢酸エチル/石油エーテルのグラジエントで溶出) によって精製して、(3R, 5R, 8R, 9R, 10S, 13S, 14S, 17S)-17-[3-(ベンジルオキシメチル)オキセタン-3-イル]-3, 13-ジメチル-2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]フェナントレン-3-オール (650 mg、収率 56%) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.37-7.30 (m, 4H), 4.85-4.83 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 4.62-4.59 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.55-4.52 (m, 2H), 4.46-4.44 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.24-4.23 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 3.91-3.89 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.68-3.66 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 2.12-2.09 (m, 1H), 1.84-1.79 (m, 7H), 1.44-1.00 (m, 20H), 0.52 (s, 3H)。

【0213】

(3R, 5R, 8R, 9R, 10S, 13S, 14S, 17S)-17-[3-(ヒドロキシメチル)オキセタン-3-イル]-3, 13-ジメチル-2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]フェナントレン-3-オールの調製

【化 8 5】



【0214】

MeOH (2 mL) 及び THF (4 mL) 中の (3R, 5R, 8R, 9R, 10S, 13S, 14S, 17S)-17-[3-(ベンジルオキシメチル)オキセタン-3-イル]-3, 13-ジメチル-2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]フェナントレン-3-オール

ル (650 mg、1.44 mmol、1 当量) の溶液に、Pd/C (50 mg、担持量 10 wt %) 及び Pd(OH)₂/C (50 mg、担持量 20 wt %) を加えた。その混合物を H₂ (15 Psi) 下、20 °C で 16 時間攪拌した。得られた反応混合物をろ過し、そのろ液を濃縮した。その残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー (ISCO (登録商標)、4 g SepaFlash (登録商標) Silica Flash Column、20 mL/分において、0→80 % の酢酸エチル/石油エーテルのグラジエントで溶出) によって精製して、(3R, 5R, 8R, 9R, 10S, 13S, 14S, 17S) - 17 - [3 - (ヒドロキシメチル) オキセタン - 3 - イル] - 3, 13 - ジメチル - 2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 14, 15, 16, 17 - テトラデカヒドロ - 1H - シクロペンタ [a] フェナントレン - 3 - オール (360 mg、収率 69 %) を白色固体として得た。LCMS (ESI) m/z, C₂₃H₃₈O₃: 計算値 362.28, 実測値 [M - OH]⁺: 345.3. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 4.87 - 4.86 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 4.56 - 4.55 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.47 - 4.46 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.25 - 4.24 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 4.11 - 4.10 (m, 1H), 3.86 - 3.85 (m, 1H), 2.14 - 1.68 (m, 10H), 1.40 - 1.03 (m, 17H), 0.54 (s, 3H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 78.74, 74.85, 72.03, 67.07, 55.47, 49.50, 47.09, 43.25, 41.16, 41.13, 40.29, 39.51, 37.53, 34.65, 34.47, 31.37, 26.42, 25.93, 25.52, 25.36, 24.18, 24.09, 12.31.

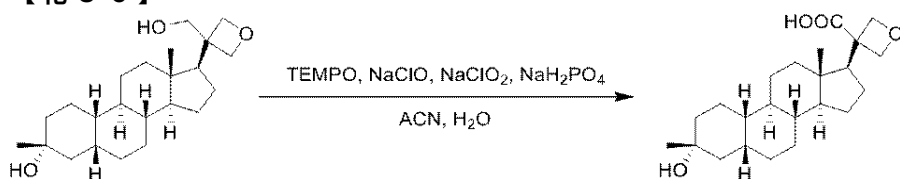
10

20

【0215】

実施例 12: 3 - [(3R, 5R, 8R, 9R, 10S, 13S, 14S, 17S) - 3 - ヒドロキシ - 3, 13 - ジメチル - 2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 14, 15, 16, 17 - テトラデカヒドロ - 1H - シクロペンタ [a] フェナントレン - 17 - イル] オキセタン - 3 - カルボン酸

【化 86】



30

【0216】

3 - [(3R, 5R, 8R, 9R, 10S, 13S, 14S, 17S) - 3 - ヒドロキシ - 3, 13 - ジメチル - 2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 14, 15, 16, 17 - テトラデカヒドロ - 1H - シクロペンタ [a] フェナントレン - 17 - イル] オキセタン - 3 - カルボン酸の調製

【0217】

MeCN (1.5 mL) 及び H₂O (1 mL) の中の (3R, 5R, 8R, 9R, 10S, 13S, 14S, 17S) - 17 - [3 - (ヒドロキシメチル) オキセタン - 3 - イル] - 3, 13 - ジメチル - 2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 14, 15, 16, 17 - テトラデカヒドロ - 1H - シクロペンタ [a] フェナントレン - 3 - オール (30 mg、0.083 mmol、1 当量) の溶液に、TEMPO (2.6 mg、0.017 mmol、0.2 当量)、NaClO (123 mg、0.17 mmol、H₂O 中 10 %、2 当量)、亜塩素酸ナトリウム (35 mg、0.33 mmol、85 %、4 当量) 及びリン酸二水素ナトリウム二水和物 (51 mg、0.33 mmol、4 当量) を加えた。得られた混合物を 50 °C で 16 時間攪拌してから、濃縮した。その残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー (ISCO (登録商標)、4 g SepaFlash (

40

50

登録商標) Silica Flash Column、15 mL / 分において、0 → 5 % のメタノール / ジクロロメタンのグラジエントで溶出) によって精製して、3 - [(3 R, 5 R, 8 R, 9 R, 10 S, 13 S, 14 S, 17 S) - 3 - ヒドロキシ - 3, 13 - ジメチル - 2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 14, 15, 16, 17 - テトラデカヒドロ - 1 H - シクロペンタ [a] フェナントレン - 17 - イル] オキシタン - 3 - カルボン酸 (5.7 mg、収率 18 %) を白色固体として得た。LCMS (ESI) m/z , $C_{23}H_{36}O_4$: 計算値 376.26, 実測値 $[M-OH]^+$: 359.3. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 5.05 - 5.03 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H) 4.82 - 4.81 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H) 4.70 - 4.64 (m, 2H) 2.06 (s, 3H) 1.80 - 0.85 (m, 24H) 0.54 (s, 3H). ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 177.97, 79.00, 74.15, 72.82, 55.05, 52.15, 50.01, 43.27, 41.20, 41.03, 40.29, 37.62, 37.51, 34.70, 34.26, 31.36, 29.71, 26.44, 25.97, 25.39, 23.55, 11.93.

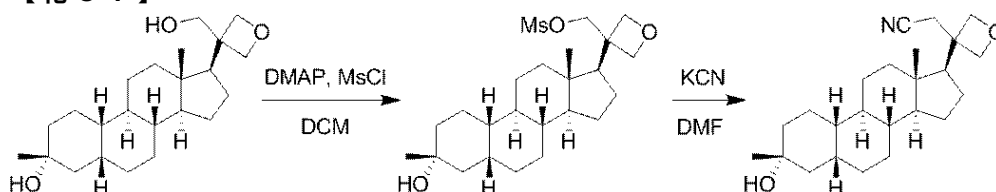
10

【0218】

実施例 13: 2 - [3 - [(3 R, 5 R, 8 R, 9 R, 10 S, 13 S, 14 S, 17 S) - 3 - ヒドロキシ - 3, 13 - ジメチル - 2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 14, 15, 16, 17 - テトラデカヒドロ - 1 H - シクロペンタ [a] フェナントレン - 17 - イル] オキシタン - 3 - イル] アセトニトリル

20

【化 87】

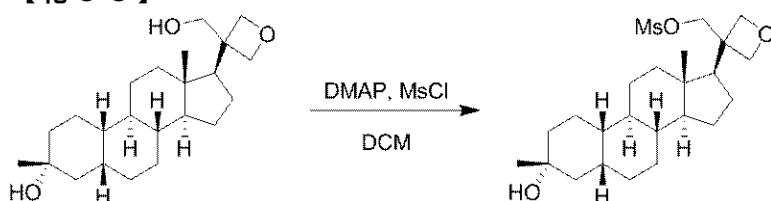


【0219】

エチル [3 - [(3 R, 5 R, 8 R, 9 R, 10 S, 13 S, 14 S, 17 S) - 3 - ヒドロキシ - 3, 13 - ジメチル - 2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 14, 15, 16, 17 - テトラデカヒドロ - 1 H - シクロペンタ [a] フェナントレン - 17 - イル] オキシタン - 3 - イル] メチルメタンスルホネートの調製

30

【化 88】



40

【0220】

DCM (2 mL) 中の (3 R, 5 R, 8 R, 9 R, 10 S, 13 S, 14 S, 17 S) - 17 - [3 - (ヒドロキシメチル) オキシタン - 3 - イル] - 3, 13 - ジメチル - 2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 14, 15, 16, 17 - テトラデカヒドロ - 1 H - シクロペンタ [a] フェナントレン - 3 - オール (50 mg、0.14 mmol、1 当量) の溶液に、DMAP (50.5 mg、0.41 mmol、3 当量) を加えた。得られた混合物を 20 °C で 0.5 時間攪拌した後、MsCl (18.9 mg、0.16 mmol、1.2 当量) を加えてから、その混合物を 20 °C で、さらに 16 時間攪拌した。その反応混合物を水 (2 mL) によってクエンチし、EtOAc (5 mL × 2) で抽出した。有機層を合わせ、ブライン (5 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、ろ過し

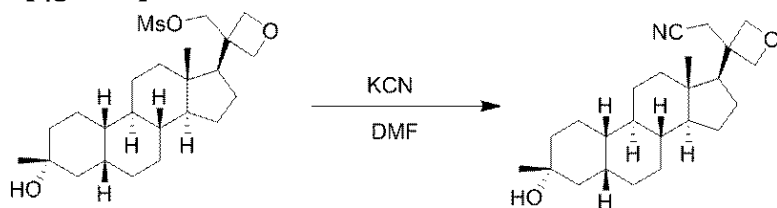
50

、濃縮した。その残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（ISCO（登録商標）、4 g SepaFlash（登録商標）Silica Flash Column、20 mL／分において、0→35％の酢酸エチル／石油エーテルのグラジエントで溶出）によって精製して、〔3－〔（3R，5R，8R，9R，10S，13S，14S，17S）－3－ヒドロキシ－3，13－ジメチル－2，4，5，6，7，8，9，10，11，12，14，15，16，17－テトラデカヒドロ－1H－シクロペンタ〔a〕フェナントレン－17－イル〕オキセタン－3－イル〕メチルメタンスルホネート（30 mg、収率49％）を白色固体として得た。

【0221】

2－〔3－〔（3R，5R，8R，9R，10S，13S，14S，17S）－3－ヒドロキシ－3，13－ジメチル－2，4，5，6，7，8，9，10，11，12，14，15，16，17－テトラデカヒドロ－1H－シクロペンタ〔a〕フェナントレン－17－イル〕オキセタン－3－イル〕アセトニトリルの調製

【化89】



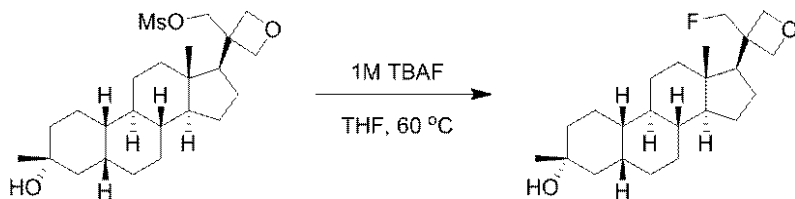
【0222】

DMF（1 mL）中の〔3－〔（3R，5R，8R，9R，10S，13S，14S，17S）－3－ヒドロキシ－3，13－ジメチル－2，4，5，6，7，8，9，10，11，12，14，15，16，17－テトラデカヒドロ－1H－シクロペンタ〔a〕フェナントレン－17－イル〕オキセタン－3－イル〕メチルメタンスルホネート（30 mg、0.068 mmol、1当量）の溶液に、KCN（8.86 mg、0.14 mmol、2当量）を加えた。その混合物をN₂雰囲気下、80℃で16時間攪拌してから、水（2 mL）で希釈し、EtOAc（3 mL×3）で抽出した。その水相を10％NaClO水溶液によって無毒化し、1.0 M NaOH水溶液によって、pH11超に適応させた。有機層を合わせ、ブライン（5 mL）で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、ろ過し、濃縮した。その残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（ISCO（登録商標）、4 g SepaFlash（登録商標）Silica Flash Column、20 mL／分において、0→30％の酢酸エチル／石油エーテルのグラジエントで溶出）によって精製して、2－〔3－〔（3R，5R，8R，9R，10S，13S，14S，17S）－3－ヒドロキシ－3，13－ジメチル－2，4，5，6，7，8，9，10，11，12，14，15，16，17－テトラデカヒドロ－1H－シクロペンタ〔a〕フェナントレン－17－イル〕オキセタン－3－イル〕アセトニトリル（8.9 mg、収率33.8％）を白色固体として得た。LCMS（ESI） m/z， C₂₄H₃₇NO₂：計算値 371.28， 実測値 [M－OH]⁺： 354.28. ¹H NMR（400 MHz， CDCl₃） δ（ppm） 4.96－4.94（d， J = 6.8 Hz， 1H）， 4.66－4.65（d， J = 6.4 Hz， 1H）， 4.31－4.30（d， J = 6.4 Hz， 1H）， 4.18－4.16（d， J = 6.8 Hz， 1H）， 3.17－3.13（d， J = 16.8 Hz， 1H）， 2.85－2.81（d， J = 16.8 Hz， 1H）， 2.14－1.03（m， 27H）， 0.54（s， 3H）。 ¹³C NMR（100 MHz， CDCl₃） δ（ppm） 117.75， 80.25， 76.48， 71.96， 55.25， 51.31， 44.15， 43.52， 41.21， 41.17， 40.30， 39.50， 37.46， 34.66， 34.60， 31.37， 27.59， 26.36， 25.89， 25.55， 25.40， 24.61， 24.01， 12.40.

【0223】

実施例14：(3R, 5R, 8R, 9R, 10S, 13S, 14S, 17S) - 17-[3-(フルオロメチル)オキセタン-3-イル]-3, 13-ジメチル-2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]フェナントレン-3-オール

【化90】



10

【0224】

(3R, 5R, 8R, 9R, 10S, 13S, 14S, 17S) - 17-[3-(フルオロメチル)オキセタン-3-イル]-3, 13-ジメチル-2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]フェナントレン-3-オールの調製

【0225】

THF (2 mL) 中の [3-[(3R, 5R, 8R, 9R, 10S, 13S, 14S, 17S) - 3-ヒドロキシ-3, 13-ジメチル-2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]フェナントレン-17-イル]オキセタン-3-イル]メチルメタンスルホネート (30 mg、0.068 mmol、1当量) の溶液に、TBAF (THF 中 1.0 M、0.34 mL、5当量) を 25°C で加えた。得られた混合物を 60°C で 16 時間攪拌してから、水 (3 mL) で希釈し、EtOAc (5 mL × 2) で抽出した。有機層を合わせ、ブライン (5 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、ろ過し、濃縮した。その残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー (ISCO (登録商標)、4 g SepaFlash (登録商標) Silica Flash Column、20 mL/分において、0→30%の酢酸エチル/石油エーテルのグラジエントで溶出) によって精製して、(3R, 5R, 8R, 9R, 10S, 13S, 14S, 17S) - 17-[3-(フルオロメチル)オキセタン-3-イル]-3, 13-ジメチル-2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]フェナントレン-3-オール (8.8 mg、収率 35.5%) を白色固体として得た。LCMS (ESI) m/z, C₂₃H₃₇FO₂: 計算値 364.28, 実測値 [M-OH]⁺: 347.0. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 4.87-4.84 (m, 2H), 4.75-4.48 (m, 3H), 4.34-4.32 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 2.16-1.05 (m, 26H), 0.55 (s, 3H). ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ (ppm) -224.86. ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 87.31, 78.00, 73.72, 72.02, 55.42, 49.99, 49.96, 46.17, 43.26, 41.17, 41.14, 40.30, 39.17, 37.52, 34.66, 34.49, 31.38, 26.44, 25.93, 25.47, 24.02, 23.94, 12.42.

20

30

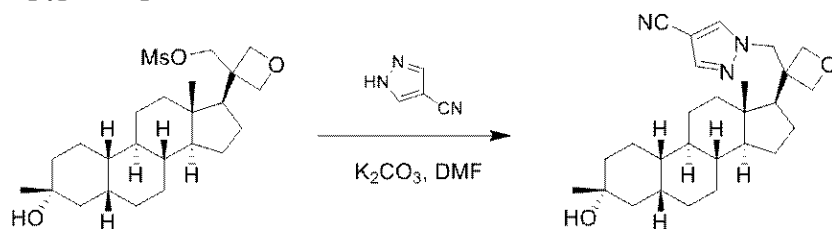
40

【0226】

実施例15：1-[[3-[(3R, 5R, 8R, 9R, 10S, 13S, 14S, 17S) - 3-ヒドロキシ-3, 13-ジメチル-2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]フェナントレン-17-イル]オキセタン-3-イル]メチル]ピラゾール-4-カルボニトリル

50

【化 9 1】



【0227】

1-[[3-[(3R, 5R, 8R, 9R, 10S, 13S, 14S, 17S)-3-ヒドロキシ-3, 13-ジメチル-2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]フェナントレン-17-イル]オキセタン-3-イル]メチル]ピラゾール-4-カルボニトリルの調製

10

【0228】

DMF (1 mL) 中の [3-[(3R, 5R, 8R, 9R, 10S, 13S, 14S, 17S)-3-ヒドロキシ-3, 13-ジメチル-2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]フェナントレン-17-イル]オキセタン-3-イル]メチルメタンスルホネート (10 mg、0.023 mmol、1 当量) 及び 1H-ピラゾール-4-カルボニトリル (2.11 mg、0.023 mmol、1 当量) の溶液に、K₂CO₃ (9.41 mg、0.068 mmol、3 当量) を加えた。得られた混合物を 50℃で 16 時間攪拌してから、濃縮した。その残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー (ISCO (登録商標)、4 g SepaFlash (登録商標) Silica Flash Column、20 mL/分において、0→30%の酢酸エチル/石油エーテルのグラジエントで溶出) によって精製して、1-[[3-[(3R, 5R, 8R, 9R, 10S, 13S, 14S, 17S)-3-ヒドロキシ-3, 13-ジメチル-2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]フェナントレン-17-イル]オキセタン-3-イル]メチル]ピラゾール-4-カルボニトリル (3.7 mg、収率 37.2%) を白色固体として得た。LCMS (ESI) m/z, C₂₇H₃₉N₃O₂: 計算値 437.30, 実測値 (M+H)⁺: 438.3. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.89 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 4.98-4.96 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 4.65-4.62 (m, 2H), 4.54-4.47 (m, 2H), 4.38 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 2.03-1.77 (m, 7H), 1.54-1.05 (m, 20H), 0.70 (s, 3H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 142.35, 135.45, 113.33, 92.38, 78.16, 75.24, 71.98, 58.28, 55.43, 50.89, 46.66, 43.64, 41.13, 41.05, 40.24, 40.17, 37.43, 34.62, 34.57, 31.32, 26.40, 25.85, 25.47, 25.36, 24.33, 23.91, 12.90.

20

30

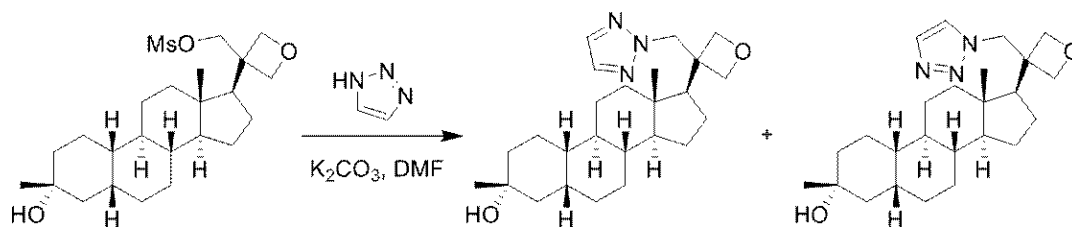
40

【0229】

実施例 16 及び実施例 17: (3R, 5R, 8R, 9R, 10S, 13S, 14S, 17S)-3, 13-ジメチル-17-[3-(トリアゾール-2-イルメチル)オキセタン-3-イル]-2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]フェナントレン-3-オール及び (3R, 5R, 8R, 9R, 10S, 13S, 14S, 17S)-3, 13-ジメチル-17-[3-(トリアゾール-1-イルメチル)オキセタン-3-イル]-2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]フェナントレン-3-オール

50

【化 9 2】



【0230】

(3R, 5R, 8R, 9R, 10S, 13S, 14S, 17S) - 3, 13-ジメチル - 17 - [3 - (トリアゾール - 2 - イルメチル) オキシタン - 3 - イル] - 2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ - 1H-シクロペンタ [a] フェナントレン - 3-オール及び (3R, 5R, 8R, 9R, 10S, 13S, 14S, 17S) - 3, 13-ジメチル - 17 - [3 - (トリアゾール - 1 - イルメチル) オキシタン - 3 - イル] - 2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ - 1H-シクロペンタ [a] フェナントレン - 3-オールの調製

【0231】

DMF (1 mL) 中の [3 - [(3R, 5R, 8R, 9R, 10S, 13S, 14S, 17S) - 3-ヒドロキシ - 3, 13-ジメチル - 2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ - 1H-シクロペンタ [a] フェナントレン - 17-イル] オキシタン - 3-イル] メチルメタンスルホネート (20 mg、0.045 mmol、1当量) 及び 1, 2, 3-トリアゾール (9.4 mg、0.14 mmol、3当量) の溶液に、K₂CO₃ (18.8 mg、0.14 mmol、3当量) を加えた。得られた混合物を 60℃で 16 時間攪拌してから、濃縮した。その残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー (ISCO (登録商標)、4 g SepaFlash (登録商標) Silica Flash Column、20 mL/分において、0 → 60% の酢酸エチル/石油エーテルのグラジエントで溶出) によって精製して、2つの生成物を得た。(3R, 5R, 8R, 9R, 10S, 13S, 14S, 17S) - 3, 13-ジメチル - 17 - [3 - (トリアゾール - 2 - イルメチル) オキシタン - 3 - イル] - 2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ - 1H-シクロペンタ [a] フェナントレン - 3-オール (4.0 mg、収率 14.2%) を白色固体として得た。LCMS (ESI) m/z, C₂₅H₃₉N₃O₂: 計算値 413.30, 実測値 (M+H)⁺: 414.3. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.66 (s, 2H), 4.95 - 4.94 (d, J = 6.8 Hz 1H), 4.87 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 4.68 - 4.61 (m, 4H), 1.96 - 1.77 (m, 7H), 1.42 - 1.02 (m, 20H), 0.70 (s, 3H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 134.12, 78.35, 75.16, 72.02, 59.92, 55.47, 51.24, 46.48, 43.53, 41.15, 41.10, 40.27, 39.81, 37.47, 34.67, 34.52, 31.36, 26.46, 25.91, 25.47, 25.37, 24.25, 23.98, 12.77.

【0232】

(3R, 5R, 8R, 9R, 10S, 13S, 14S, 17S) - 3, 13-ジメチル - 17 - [3 - (トリアゾール - 1 - イルメチル) オキシタン - 3 - イル] - 2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ - 1H-シクロペンタ [a] フェナントレン - 3-オール (5.6 mg、収率 23.8%) を白色固体として得た。LCMS (ESI) m/z, C₂₅H₃₉N₃O₂: 計算値 413.30, 実測値 (M+H)⁺: 414.3. ¹H NMR (400 MHz

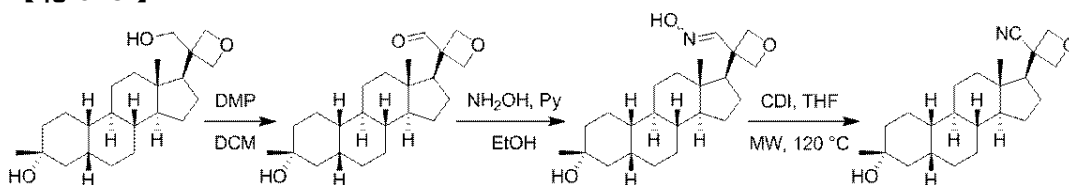
z, CDCl_3) δ (ppm) 7.76 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 5.00–4.98 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 4.84 (d, $J = 14.0$ Hz, 1H), 4.67–4.63 (m, 2H), 4.52–4.46 (m, 2H), 2.04–1.76 (m, 6H), 1.40–1.02 (m, 21H), 0.71 (s, 3H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 133.60, 124.61, 78.15, 75.32, 71.96, 55.88, 55.39, 50.89, 46.55, 43.65, 41.14, 41.06, 40.24, 40.07, 37.41, 34.63, 34.51, 31.32, 26.38, 25.86, 25.47, 25.35, 24.37, 23.93, 12.88.

10

【0233】

実施例18：3-((3R, 5R, 8R, 9R, 10S, 13S, 14S, 17S)-3-ヒドロキシ-3, 13-ジメチル-2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ [a] フェナントレン-17-イル) オキセタン-3-カルボニトリル

【化93】

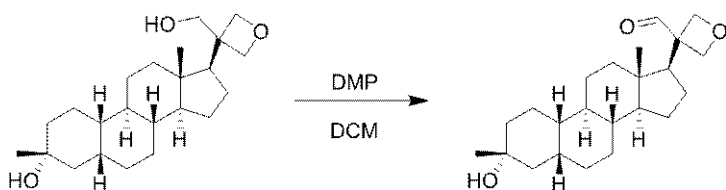


20

【0234】

3-((3R, 5R, 8R, 9R, 10S, 13S, 14S, 17S)-3-ヒドロキシ-3, 13-ジメチル-2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ [a] フェナントレン-17-イル) オキセタン-3-カルバルデヒドの調製

【化94】



30

【0235】

DCM (3 mL) 中の (3R, 5R, 8R, 9R, 10S, 13S, 14S, 17S)-17-[[3-((ヒドロキシメチル) オキセタン-3-イル)-3, 13-ジメチル-2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ [a] フェナントレン-3-オール (50 mg、0.14 mmol、1 当量) の溶液に、デスマーチンペルヨージナン (118 mg、0.28 mmol、2 当量) を加えた。得られた混合物を 25 °C で 2 時間攪拌してから、その混合物を飽和 NaHCO_3 (15 mL) で希釈し、DCM (15 mL $\times$ 3) で抽出した。有機層を合わせ、ブライン (20 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、ろ過し、濃縮した。その残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー (ISCO (登録商標)、4 g SepaFlash (登録商標) Silica Flash Column、0→50% の酢酸エチル/石油エーテルのグラジエントという溶離剤、20 mL/分) によって精製して、3-[(3R, 5R, 8R, 9R, 10S, 13S, 14S, 17S)-3-ヒドロキシ-3, 13-ジメチル-2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ [a] フェナントレン-17-イル] オキセタン-3-カルバルデヒド (30 mg、収率 60.3%) を白色固体として得た

40

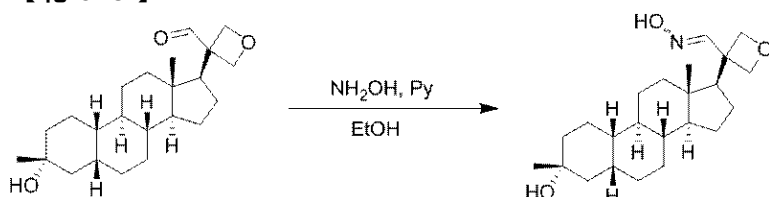
50

。

【0236】

3-((3R, 5R, 8R, 9R, 10S, 13S, 14S, 17S)-3-ヒドロキシ-3, 13-ジメチル-2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]フェナントレン-17-イル)オキセタン-3-カルバルデヒドオキシムの調製

【化95】



10

【0237】

EtOH (1 mL) 中の 3-[(3R, 5R, 8R, 9R, 10S, 13S, 14S, 17S)-3-ヒドロキシ-3, 13-ジメチル-2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]フェナントレン-17-イル]オキセタン-3-カルバルデヒド (18 mg、0.050 mmol、1 当量) の溶液に、ピリジン (39 mg、0.50 mmol、10 当量) 及びヒドロキシルアミン HCl (6.9 mg、0.10 mmol、2 当量) を加えた。その混合物を 25℃で 4 時間攪拌してから、濃縮した。その残渣を EtOAc (50 mL) で希釈し、水 (25 mL) 及びブライン (25 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、ろ過し、濃縮して、粗生成物 3-((3R, 5R, 8R, 9R, 10S, 13S, 14S, 17S)-3-ヒドロキシ-3, 13-ジメチル-2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]フェナントレン-17-イル)オキセタン-3-カルバルデヒドオキシム (25 mg、粗物) を黄色固体として得、さらなる精製をせずに、次の工程で直接使用した。

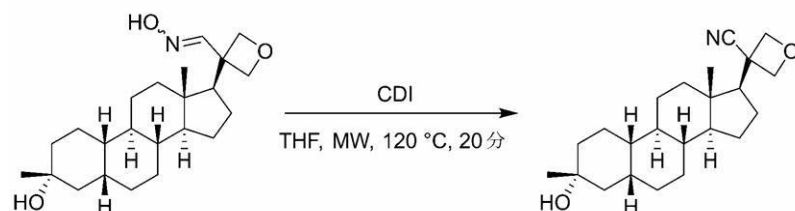
20

【0238】

3-((3R, 5R, 8R, 9R, 10S, 13S, 14S, 17S)-3-ヒドロキシ-3, 13-ジメチル-2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]フェナントレン-17-イル)オキセタン-3-カルボニトリルの調製

30

【化96】



40

【0239】

マイクロウェーブチューブにおいて、3-((3R, 5R, 8R, 9R, 10S, 13S, 14S, 17S)-3-ヒドロキシ-3, 13-ジメチル-2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]フェナントレン-17-イル)オキセタン-3-カルバルデヒドオキシム (25 mg、0.067 mmol、1 当量) 及び CDI (43.2 mg、0.27 mmol、4 当量) の混合物に、THF (2 mL) を加えた。得られた混合物に、120℃で 20 分、マイクロウェーブを照射してから、濃縮した。その粗生成物を別バッチの粗生成物と合わせ、その合わせた粗生成物をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー (ISCO (登

50

録商標)、4 g SepaFlash (登録商標) Silica Flash Column、0→40%の酢酸エチル／石油エーテルのグラジエントという溶離剤、20 mL／分)によって精製し、その生成物を分取-TLC (SiO₂、石油エーテル／酢酸エチル = 1／1)によってさらに精製して、3-[(3R, 5R, 8R, 9R, 10S, 13S, 14S, 17S)-3-ヒドロキシ-3, 13-ジメチル-2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]フェナントレン-17-イル]オキセタン-3-カルボニトリル (4.8 mg、収率20.2%)を白色固体として得た。LCMS (ESI) m/z, C₂₃H₃₅NO₂: 計算値 357.27, 実測値 [M-OH]⁺: 340.26. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 4.90 (dd, J = 8.0, 4.0 Hz, 2H), 4.72 (dd, J = 12.0, 4.0 Hz, 2H), 2.10-2.05 (m, 1H), 1.95-1.87 (m, 3H), 1.82-1.74 (m, 4H), 1.71-1.62 (m, 4H), 1.47-1.39 (m, 5H), 1.36-1.26 (m, 7H), 1.20-1.01 (m, 4H), 0.76 (s, 3H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 122.21, 78.94, 77.66, 72.03, 54.69, 53.97, 43.89, 41.10, 41.08, 40.23, 39.03, 38.56, 37.66, 34.66, 34.46, 31.29, 26.50, 25.95, 25.39, 25.25, 23.77, 23.72, 13.33.

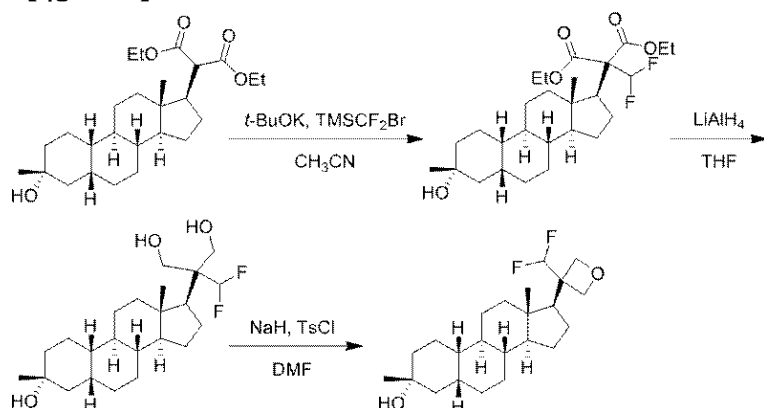
10

20

[0240]

実施例19: (3R, 5R, 8R, 9R, 10S, 13S, 14S, 17S)-17-[3-(ジフルオロメチル)オキセタン-3-イル]-3, 13-ジメチル-2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]フェナントレン-3-オール

[化97]



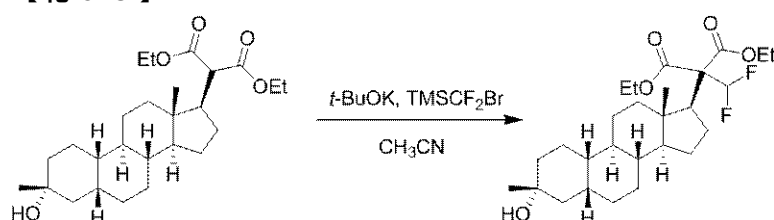
30

[0241]

ジエチル 2-(ジフルオロメチル)-2-[(3R, 5R, 8R, 9R, 10S, 13S, 14S, 17S)-3-ヒドロキシ-3, 13-ジメチル-2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]フェナントレン-17-イル]プロパンジオエートの調製

40

[化98]



50

【0242】

CH₃CN (10 mL) 中のジエチル 2-[(3R, 5R, 8R, 9R, 10S, 13S, 14S, 17R)-3-ヒドロキシ-3, 13-ジメチル-2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ [a] フェナントレン-17-イル] プロパンジオエート (150 mg、0.35 mmol、1 当量) の溶液に、t-BuOK (77.5 mg、0.70 mmol、2 当量) を加えた後、(ブロモジフルオロメチル) トリメチルシラン (140 mg、0.70 mmol、2 当量) を加えた。得られた混合物を 25℃ で、さらに 16 時間攪拌してから、H₂O (5 mL) で希釈し、EtOAc (5 mL×3) で抽出した。有機層を合わせ、ブライン (15 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、ろ過し、濃縮した。得られた残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー (ISCO (登録商標)、12 g SepaFlash (登録商標) Silica Flash Column、20 mL/分において、0→5% の酢酸エチル/石油エーテルのグラジエントで溶出) によって精製して、ジエチル 2-(ジフルオロメチル)-2-[(3R, 5R, 8R, 9R, 10S, 13S, 14S, 17S)-3-ヒドロキシ-3, 13-ジメチル-2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ [a] フェナントレン-17-イル] プロパンジオエート (110 mg、収率 65%) を淡黄色油として得た。

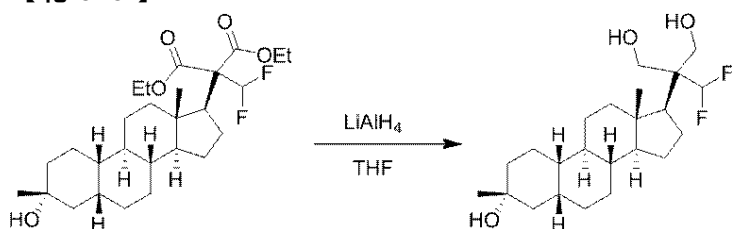
10

【0243】

2-(ジフルオロメチル)-2-[(3R, 5R, 8R, 9R, 10S, 13S, 14S, 17S)-3-ヒドロキシ-3, 13-ジメチル-2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ [a] フェナントレン-17-イル] プロパン-1, 3-ジオールの調製

20

【化99】



30

【0244】

THF (5 mL) 中の LiAlH₄ (43.1 mg、1.15 mmol、5 当量) の溶液に、THF (3 mL) 中のジエチル 2-(ジフルオロメチル)-2-[(3R, 5R, 8R, 9R, 10S, 13S, 14S, 17S)-3-ヒドロキシ-3, 13-ジメチル-2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ [a] フェナントレン-17-イル] プロパンジオエート (110 mg、0.23 mmol、1 当量) を 0℃ で加えた。得られた混合物を 25℃ で 3 時間攪拌した。続いて、その反応混合物を NaOH (1.0 M、3 mL) によってクエンチし、EtOAc (5 mL×3) で抽出した。有機層を合わせ、ブライン (15 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、ろ過し、濃縮した。その残渣を分取-TLC (SiO₂、石油エーテル/酢酸エチル=1/1) によって精製して、2-(ジフルオロメチル)-2-[(3R, 5R, 8R, 9R, 10S, 13S, 14S, 17S)-3-ヒドロキシ-3, 13-ジメチル-2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ [a] フェナントレン-17-イル] プロパン-1, 3-ジオール (20 mg、収率 27%) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 6.18 (t, J = 56.0 Hz, 1H), 4.03-3.94 (m, 4H), 2.11-2.05 (m, 2H), 1.98-1.77 (m, 8H), 1.51-1.36 (m, 8H), 1.31-1.27 (m, 6H), 1.12-1.00 (m,

40

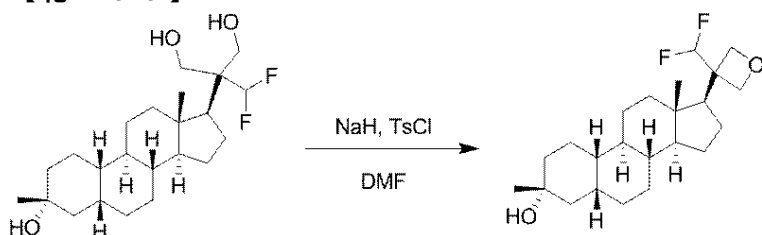
50

6 H), 0.80 (s, 3 H).

【0245】

(3R, 5R, 8R, 9R, 10S, 13S, 14S, 17S) - 17 - [3 - (ジフルオロメチル) オキシタン - 3 - イル] - 3, 13 - ジメチル - 2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 14, 15, 16, 17 - テトラデカヒドロ - 1 H - シクロペンタ [a] フェナントレン - 3 - オールの調製

【化100】



10

【0246】

DMF (5 mL) 中の 2 - (ジフルオロメチル) - 2 - [(3R, 5R, 8R, 9R, 10S, 13S, 14S, 17S) - 3 - ヒドロキシ - 3, 13 - ジメチル - 2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 14, 15, 16, 17 - テトラデカヒドロ - 1 H - シクロペンタ [a] フェナントレン - 17 - イル] プロパン - 1, 3 - ジオール (20 mg, 0.050 mmol, 1 当量) の溶液に、NaH (7.99 mg, 0.20 mmol, 鉱油中 60%, 4 当量) 及び TsCl (14 mg, 0.075 mmol, 1.5 当量) を 0℃ で加えた。続いて、得られた混合物を 25℃ で 3 時間攪拌した。その反応混合物を 0℃ まで冷却し、H₂O (5 mL) を加えてから、EtOAc (5 mL × 3) で抽出した。有機層を合わせ、ブライン (10 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、ろ過し、濃縮した。得られた残渣を分取 - TLC (SiO₂, 石油エーテル / 酢酸エチル = 3 / 1) によって精製して、(3R, 5R, 8R, 9R, 10S, 13S, 14S, 17S) - 17 - [3 - (ジフルオロメチル) オキシタン - 3 - イル] - 3, 13 - ジメチル - 2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 14, 15, 16, 17 - テトラデカヒドロ - 1 H - シクロペンタ [a] フェナントレン - 3 - オール (10.4 mg, 収率 54%) を白色固体として得た。LCMS (ESI) m/z, C₂₃H₃₆F₂O₂: 計算値 382.27, 実測値 (M - OH)⁺: 365.2. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 6.06 (t, J = 56.0 Hz, 1H), 4.81 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 4.73 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 4.54 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.48 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 2.22 - 2.10 (m, 1H), 2.08 - 1.97 (m, 1H), 1.87 - 1.75 (m, 5H), 1.70 - 1.59 (m, 4H), 1.52 - 1.35 (m, 6H), 1.30 - 1.22 (m, 8H), 1.15 - 1.00 (m, 3H), 0.60 (s, 3H). ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ (ppm) -127.99, -128.14, -128.61, -128.94, -129.28, -129.75, -129.90. ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 116.36, 74.10, 72.02, 55.48, 49.00, 43.22, 41.13, 40.31, 39.25, 37.51, 34.64, 34.52, 31.38, 26.45, 25.92, 25.47, 25.38, 23.96, 12.84.

20

30

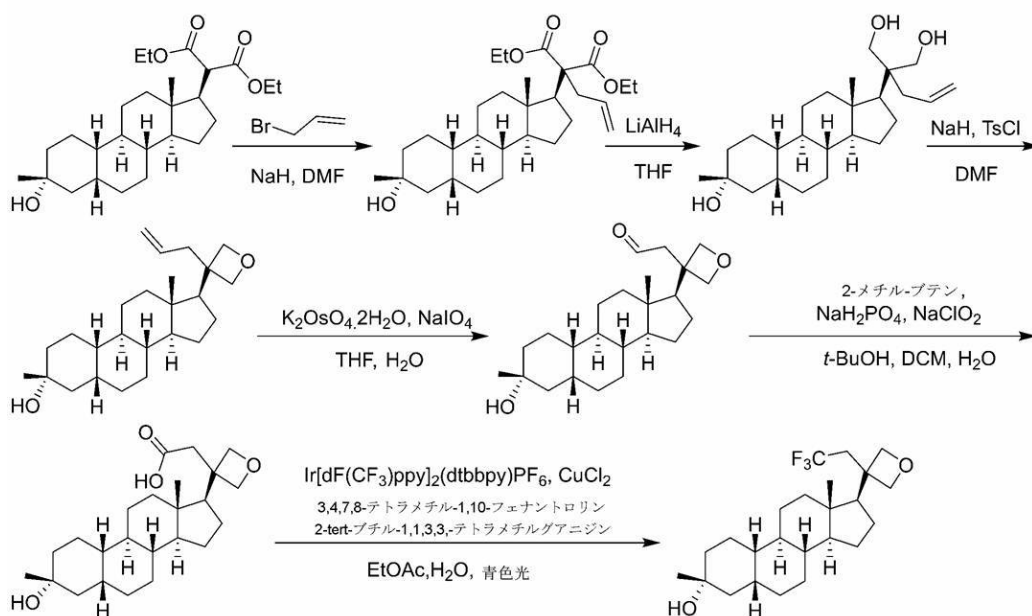
40

【0247】

実施例 20: (3R, 5R, 8R, 9R, 10S, 13S, 14S, 17S) - 3, 13 - ジメチル - 17 - (3 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) オキシタン - 3 - イル) - 2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 14, 15, 16, 17 - テトラデカヒドロ - 1 H - シクロペンタ [a] フェナントレン - 3 - オール

50

【化 1 0 1】



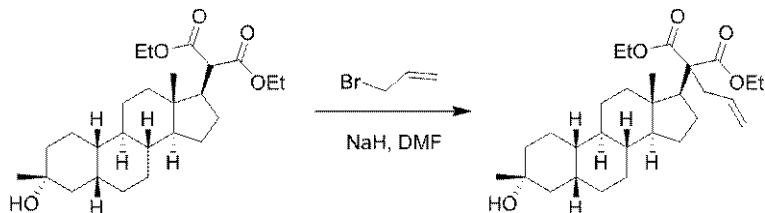
10

【 0 2 4 8】

20

ジエチル 2-アリル-2-((3R, 5R, 8R, 9R, 10S, 13S, 14S, 17S)-3-ヒドロキシ-3, 13-ジメチル-2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ [a] フェナントレン-17-イル) マロネートの調製

【化 1 0 2】



30

【 0 2 4 9】

DMF (15 mL) 中のジエチル 2-[(3R, 5R, 8R, 9R, 10S, 13S, 14S, 17R)-3-ヒドロキシ-3, 13-ジメチル-2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ [a] フェナントレン-17-イル] プロパンジオエート (1.20 g、2.76 mmol、1 当量) の溶液に、NaH (552 mg、13.8 mmol、鉱油中 60%、5 当量) を 0℃ で加えた。得られた混合物を 0℃ で 1 時間攪拌した後、3-ブロモプロパン-1-エン (501 mg、4.14 mmol、1.5 当量) を 0℃ で加えてから、その混合物を 20℃ で、さらに 16 時間攪拌した。その反応混合物を飽和 NH₄Cl 水溶液 (30 mL) によってクエンチし、EtOAc (30 mL × 2) で抽出した。有機層を合わせ、ブライン (10 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、ろ過し、濃縮した。その残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー (ISCO (登録商標)、12 g SepaFlash (登録商標) Silica Flash Column、0→20% の酢酸エチル/石油エーテルのグラジエントという溶離剤、30 mL/分) によって精製して、ジエチル 2-アリル-2-((3R, 5R, 8R, 9R, 10S, 13S, 14S, 17S)-3-ヒドロキシ-3, 13-ジメチル-2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ [a] フェナントレン-17-イル) マロネート (1.10 g、収率 83.9%) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 5.90–5.73 (m

40

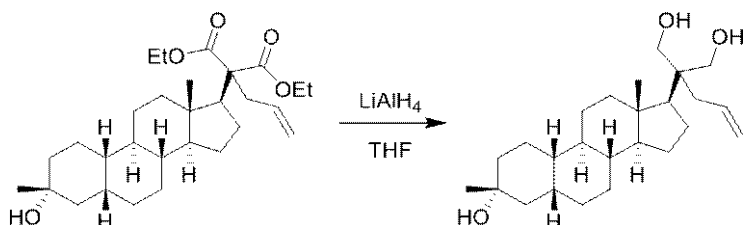
50

, 1 H), 5.09–4.95 (m, 2 H), 4.23–4.04 (m, 4 H), 2.99–2.88 (m, 1 H), 2.63–2.52 (m, 1 H), 2.28–2.08 (m, 2 H), 1.94–1.76 (m, 5 H), 1.67–1.34 (m, 13 H), 1.28–1.23 (m, 8 H), 1.21–0.90 (m, 6 H), 0.67 (s, 3 H).

【0250】

2-アリル-2-((3R, 5R, 8R, 9R, 10S, 13S, 14S, 17S)-3-ヒドロキシ-3, 13-ジメチル-2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]フェナントレン-17-イル)プロパン-1, 3-ジオールの調製

【化103】



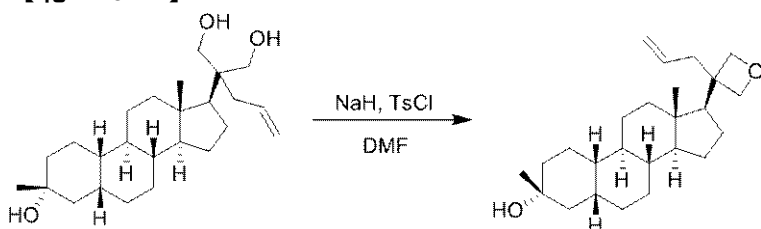
【0251】

THF (120 mL) 中の LiAlH₄ (880 mg、23.2 mmol、10 当量) の溶液に、ジエチル 2-アリル-2-[(3R, 5R, 8R, 9R, 10S, 13S, 14S, 17S)-3-ヒドロキシ-3, 13-ジメチル-2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]フェナントレン-17-イル]プロパンジオエート (1.10 g、2.32 mmol、1 当量) を 0℃ で加えた。その混合物を 20℃ で 16 時間攪拌した。続いて、その反応混合物を NaOH 水溶液 (1.0 M、4 mL) 及び H₂O (3 mL) でクエンチし、得られた混合物に、MgSO₄ を加え、その混合物を 20℃ で 0.5 時間攪拌した。その混合物をろ過し、そのろ液を濃縮した。その残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー (ISCO (登録商標)、12 g SepaFlash (登録商標) Silica Flash Column、0→75% の酢酸エチル/石油エーテルのグラジエントという溶離剤、25 mL/分) によって精製して、2-アリル-2-[(3R, 5R, 8R, 9R, 10S, 13S, 14S, 17S)-3-ヒドロキシ-3, 13-ジメチル-2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]フェナントレン-17-イル]プロパン-1, 3-ジオール (680 mg、収率 75.1%) を白色固体として得た。

【0252】

(3R, 5R, 8R, 9R, 10S, 13S, 14S, 17S)-17-(3-アリロキシタン-3-イル)-3, 13-ジメチル-2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]フェナントレン-3-オール

【化104】



【0253】

DMF (12 mL) 中の 2-アリル-2-[(3R, 5R, 8R, 9R, 10S, 13S, 14S, 17S)-3-ヒドロキシ-3, 13-ジメチル-2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]フェナントレン-17-イル]プロパン-1, 3-ジオール

S, 14S, 17S) - 3-ヒドロキシ-3, 13-ジメチル-2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ [a] フェナントレン-17-イル] プロパン-1, 3-ジオール (680mg、1.74mmol、1当量) の溶液に、NaH (278mg、6.96mmol、鉱油中60%、4当量) を0℃で加えた。得られた混合物を0℃で0.5時間攪拌した後、4-メチルベンゼンスルホニルクロリド (398mg、2.09mmol、1.2当量) を0℃で加えた。その混合物を25℃で、さらに16時間攪拌してから、飽和NH₄Cl水溶液 (20mL) を加え、EtOAc (30mL×2) で抽出した。有機層を合わせ、ブライン (20mL) で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、ろ過し、濃縮した。その残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー (ISCO (登録商標)、24g SepaFlash (登録商標) Silica Flash Column、0→30%の酢酸エチル/石油エーテルのグラジエントという溶離剤、25mL/分) によって精製して、(3R, 5R, 8R, 9R, 10S, 13S, 14S, 17S) - 17- (3-アリルオキシタン-3-イル) - 3, 13-ジメチル-2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ [a] フェナントレン-3-オール (470mg、1.26mmol、収率72.5%) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 6.03-5.86 (m, 1H), 5.24-5.12 (m, 2H), 4.90 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 4.49 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.31 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.23 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 2.76-2.63 (m, 1H), 2.57-2.46 (m, 1H), 2.14-2.01 (m, 1H), 1.93-1.57 (m, 10H), 1.47-1.02 (m, 17H), 0.57 (s, 3H).

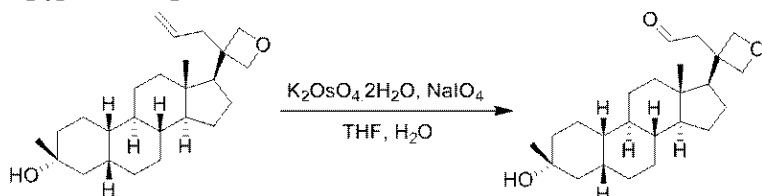
10

20

【0254】

2- (3- ((3R, 5R, 8R, 9R, 10S, 13S, 14S, 17S) - 3-ヒドロキシ-3, 13-ジメチルヘキサデカヒドロ-1H-シクロペンタ [a] フェナントレン-17-イル) オキシタン-3-イル) アセトアルデヒドの調製

【化105】



30

【0255】

THF (10mL) 及びH₂O (10mL) 中の (3R, 5R, 8R, 9R, 10S, 13S, 14S, 17S) - 17- (3-アリルオキシタン-3-イル) - 3, 13-ジメチル-2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ [a] フェナントレン-3-オール (470mg、1.26mmol、1当量) の溶液に、カリウムオスメート二水和物 (46.5mg、0.13mmol、0.1当量) 及び過ヨウ素酸ナトリウム (809mg、3.78mmol、0.21mL、3当量) を加えた。その混合物を20℃で4時間攪拌してから、飽和Na₂S₂O₃ (10mL) でクエンチし、EtOAc (10mL×2) で抽出した。有機層を合わせ、ブライン (10mL) で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、ろ過し、濃縮した。その残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー (ISCO (登録商標)、12g SepaFlash (登録商標) Silica Flash Column、0→50%の酢酸エチル/石油エーテルのグラジエントという溶離剤、25mL/分) によって精製して、2- [3- [(3R, 5R, 8R, 9R, 10S, 13S, 14S, 17S) - 3-ヒドロキシ-3, 13-ジメチル-2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ [a] フェナント

40

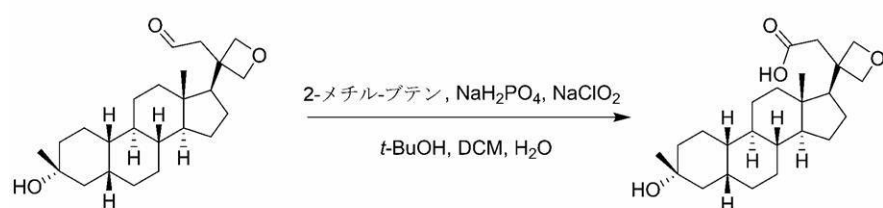
50

レン-17-イル] オキセタン-3-イル] アセトアルデヒド (410 mg、収率 86.7%) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 9.90 (s, 1H), 4.97 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 4.71 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 4.40 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 4.25 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 3.18–2.98 (m, 2H), 2.18–2.05 (m, 1H), 2.02–1.89 (m, 1H), 1.75–1.55 (m, 6H), 1.50–0.99 (m, 20H), 0.55 (s, 3H).

【0256】

2-(3-((3R, 5R, 8R, 9R, 10S, 13S, 14S, 17S)-3-ヒドロキシ-3, 13-ジメチル-2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ [a] フェナントレン-17-イル) オキセタン-3-イル) 酢酸の調製

【化106】



【0257】

t-BuOH (2 mL)、DCM (2 mL) 及び H₂O (1 mL) 中の 2-[3-[(3R, 5R, 8R, 9R, 10S, 13S, 14S, 17S)-3-ヒドロキシ-3, 13-ジメチル-2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ [a] フェナントレン-17-イル] オキセタン-3-イル] アセトアルデヒド (71 mg、0.19 mmol、1 当量) の溶液に、2-メチル-2-ブテン (52.4 mg、0.75 mmol、4 当量)、NaClO₂ (67.6 mg、0.75 mmol、4 当量) 及び NaH₂PO₄ (49.3 mg、0.41 mmol、2.2 当量) を加えた。得られた混合物を 25℃で 16 時間攪拌した。その反応混合物を水 (15 mL) で希釈し、EtOAc (15 mL×3) で抽出した。有機層を合わせ、ブライン (20 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、ろ過し、濃縮した。その粗生成物を別バッチと合わせ、石油エーテル/EtOAc (4 mL、1/1) によって、25℃で 10 分トリチュレーションした。その混合物をろ過し、そのケーキを乾燥して、2-[3-[(3R, 5R, 8R, 9R, 10S, 13S, 14S, 17S)-3-ヒドロキシ-3, 13-ジメチル-2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ [a] フェナントレン-17-イル] オキセタン-3-イル] 酢酸 (51 mg、収率 68.5%) を白色固体として得た。

【0258】

((3R, 5R, 8R, 9R, 10S, 13S, 14S, 17S)-3, 13-ジメチル-17-(3-(2, 2, 2-トリフルオロエチル) オキセタン-3-イル)-2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ [a] フェナントレン-3-オール) の調製

10

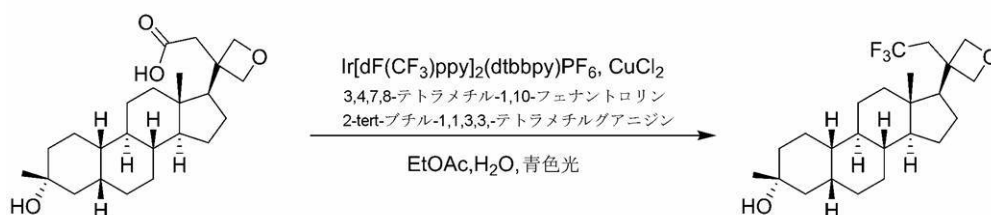
20

30

40

50

【化 1 0 7】



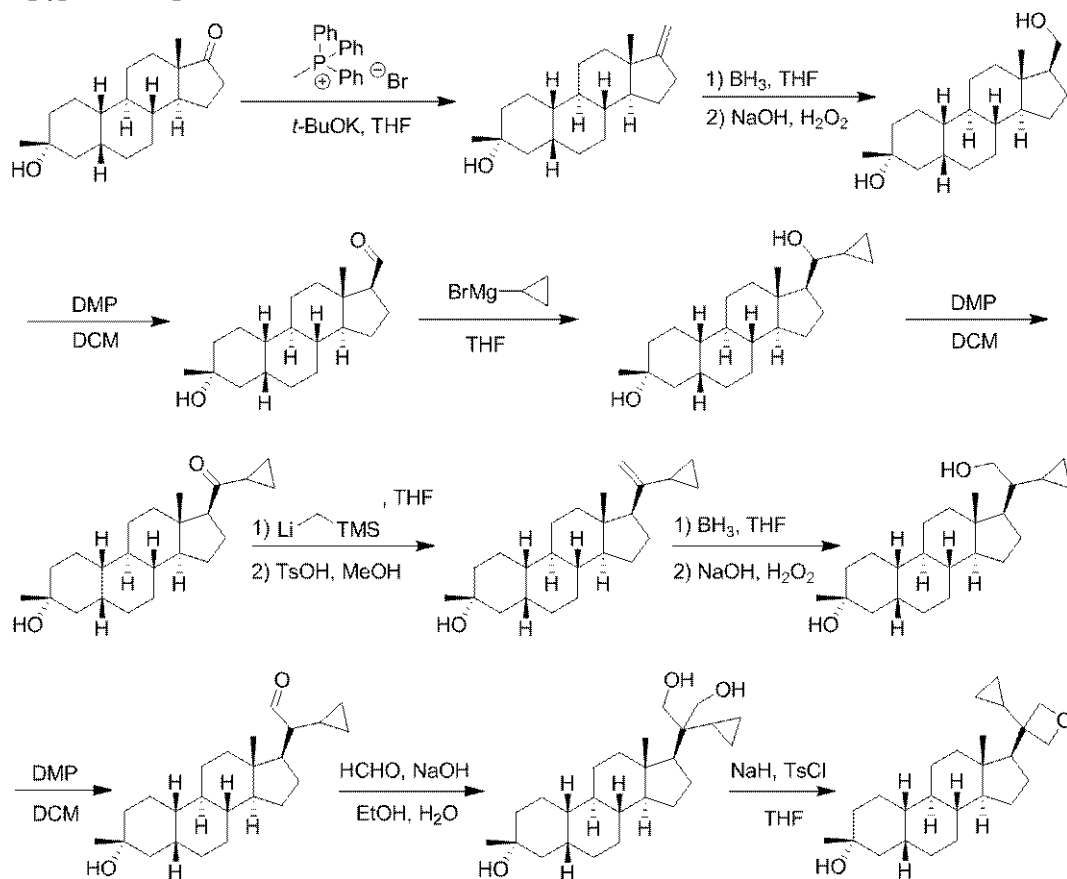
【0259】

EtOAc (8 mL) 中の 2- [3- [(3R, 5R, 8R, 9R, 10S, 13S, 14S, 17S) - 3-ヒドロキシ-3, 13-ジメチル-2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ [a] フェナントレン-17-イル] オキシタン-3-イル] 酢酸 (35 mg、0.090 mmol、1 当量) の溶液に、3, 3-ジメチル-1-(トリフルオロメチル)-1λ³, 2-ベンゾヨードキソール (44.4 mg、0.13 mmol、1.5 当量)、2-tert-ブチル-1, 1, 3, 3-テトラメチルグアニジン (7.8 mg、0.045 mmol、9.0 μL、0.5 当量)、Ir [dF (CF₃) ppy]₂ (dtbbpy) PF₆ (10 mg)、H₂O (48 mg、2.69 mmol、30 当量)、3, 4, 7, 8-テトラメチル-1, 10-フェナントロリン (6.4 mg、0.027 mmol、0.3 当量) 及び CuCl₂ (2.4 mg、0.018 mmol、0.2 当量) を加えた。その反応物を攪拌し、40 W の青色 LED ランプを用いて、25 °C で 16 時間照射した。その混合物をろ過し、そのろ液を濃縮した。その粗生成物を別バッチと合わせ、その合わせた粗生成物を分取-TLC (SiO₂、DCM/EtOAc=3/1) によって精製した。その生成物を分取-HPLC (カラム: Boston Prime C18 150 mm×30 mm×5 μm、移動相: [水 (0.225 % FA) - ACN]、B (%) : 55 %→85 %、9 分) によってさらに精製して、(3R, 5R, 8R, 9R, 10S, 13S, 14S, 17S) - 3, 13-ジメチル-17-[3-(2, 2, 2-トリフルオロエチル) オキシタン-3-イル] - 2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ [a] フェナントレン-3-オール (2.5 mg、収率 6.7 %) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 4.95 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.64 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.55 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.35 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 2.87-2.74 (m, 1H), 2.68-2.56 (m, 1H), 2.08-1.92 (m, 2H), 1.85-1.79 (m, 5H), 1.68-1.64 (m, 5H), 1.50-1.41 (m, 5H), 1.32-1.22 (m, 8H), 1.14-1.01 (m, 3H), 0.65 (s, 3H). ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ (ppm) -58.68. ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 125.27, 78.98, 77.93, 72.03, 55.51, 51.49, 43.87, 42.97, 41.19, 41.14, 40.79, 40.31, 39.90, 37.50, 34.70, 34.55, 31.40, 26.42, 25.94, 25.56, 25.39, 24.42, 23.97, 12.98.

【0260】

実施例 21: (3R, 5R, 8R, 9R, 10S, 13S, 14S, 17S) - 17-(3-シクロプロピルオキシタン-3-イル) - 3, 13-ジメチル-2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ [a] フェナントレン-3-オール

【化108】



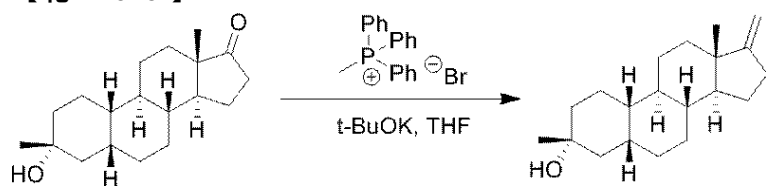
10

20

【0261】

(3R, 5R, 8R, 9R, 10S, 13S, 14S) - 3, 13-ジメチル-17-メチレン-1, 2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 14, 15, 16-テトラデカヒドロシクロペンタ [a] フェナントレン-3-オール の調製

【化109】



30

【0262】

THF (15 mL) 中のメチルトリフェニルホスホニウムブロミド (3.69 g、10.33 mmol、3 当量) の溶液に、カリウム *tert*-ブトキシド (1.16 g、10.33 mmol、3 当量) を加えた。その混合物を 60℃ で 1 時間攪拌してから、(3R, 5R, 8R, 9R, 10S, 13S, 14S) - 3-ヒドロキシ-3, 13-ジメチル-1, 2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 14, 15, 16-テトラデカヒドロシクロペンタ [a] フェナントレン-17-オン (1.00 g、3.44 mmol、1 当量) を加えた。得られた混合物を 60℃ で、さらに 16 時間攪拌してから、EtOAc (50 mL) で希釈し、ブライン (30 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥し、ろ過し、濃縮した。その残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー (ISCO (登録商標)、12 g SepaFlash (登録商標) Silica Flash Column、0→15% の酢酸エチル/石油エーテルのグラジエントという溶離剤、25 mL/分) によって精製して、(3R, 5R, 8R, 9R, 10S, 13S, 14S) - 3, 13-ジメチル-17-メチレン-1, 2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 1

40

50

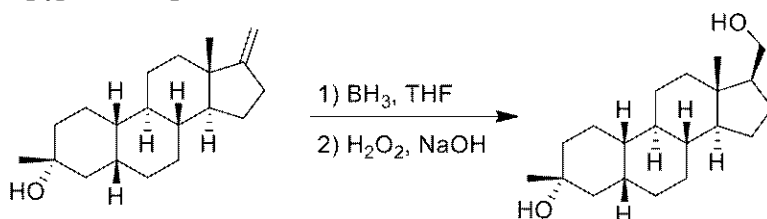
2, 14, 15, 16-テトラデカヒドロシクロペンタ [a] フェナントレン-3-オール (900 mg、収率 91%) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 4.63–4.61 (m, 2H), 2.58–2.41 (m, 1H), 2.31–2.16 (m, 1H), 1.94–1.78 (m, 4H), 1.74–1.61 (m, 3H), 1.50–1.39 (m, 5H), 1.37–1.19 (m, 9H), 1.17–1.05 (m, 4H), 0.79 (s, 3H).

【0263】

(3R, 5R, 8R, 9R, 10S, 13S, 14S, 17S)–17–(ヒドロキシメチル)–3, 13–ジメチル–2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 14, 15, 16, 17–テトラデカヒドロ–1H–シクロペンタ [a] フェナントレン–3–オールの調製

10

【化110】



20

【0264】

THF (20 mL) 中の (3R, 5R, 8R, 9R, 10S, 13S, 14S)–3, 13–ジメチル–17–メチレン–1, 2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 14, 15, 16–テトラデカヒドロシクロペンタ [a] フェナントレン–3–オール (900 mg、3.12 mmol、1 当量) の溶液に、BH₃·THF (THF 中 1.0 M、9.4 mL、3 当量) を加えた。得られた混合物を 25℃ で 2 時間攪拌した後、NaOH 水溶液 (2.8 M、9.4 mL、8.4 当量) を 0℃ でゆっくり加えてから、H₂O₂ (11.0 g、97.0 mmol、9.4 mL、H₂O 中 37%、31 当量) を加えた。その混合物を 25℃ で、さらに 16 時間攪拌し、EtOAc (100 mL × 2) で抽出した。合わせた有機層を Na₂S₂O₃ 水溶液 (10%、100 mL) 及びブライン (100 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥し、ろ過し、濃縮した。その残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー (ISCO (登録商標)、12 g SepaFlash (登録商標) Silica Flash Column、0→40% の酢酸エチル／石油エーテルのグラジエントという溶離剤、30 mL／分) によって精製して、(3R, 5R, 8R, 9R, 10S, 13S, 14S, 17S)–17–(ヒドロキシメチル)–3, 13–ジメチル–2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 14, 15, 16, 17–テトラデカヒドロ–1H–シクロペンタ [a] フェナントレン–3–オール (900 mg、収率 94%) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 3.77–3.67 (m, 1H), 3.61–3.50 (m, 1H), 1.87–1.78 (m, 5H), 1.67–1.61 (m, 5H), 1.51–1.43 (m, 3H), 1.34–1.24 (m, 10H), 1.16–1.01 (m, 6H), 0.66 (s, 3H).

30

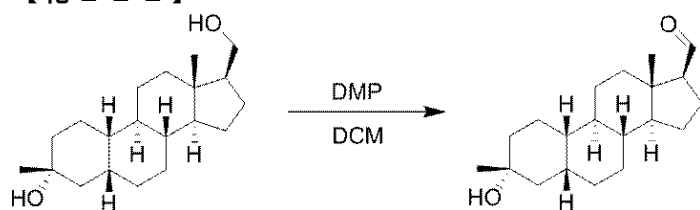
40

【0265】

(3R, 5R, 8R, 9R, 10S, 13S, 14S, 17S)–3–ヒドロキシ–3, 13–ジメチル–2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 14, 15, 16, 17–テトラデカヒドロ–1H–シクロペンタ [a] フェナントレン–17–カルバルデヒドの調製

50

【化 1 1 1】



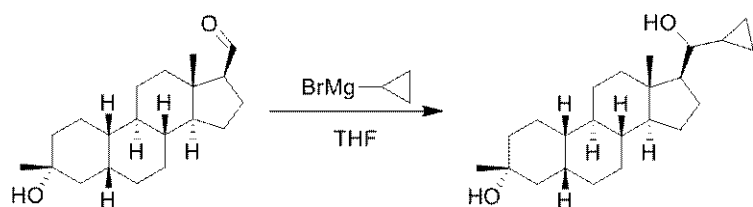
【0 2 6 6】

DCM (40 mL) 中の (3R, 5R, 8R, 9R, 10S, 13S, 14S, 17S) - 17 - (ヒドロキシメチル) - 3, 13 - ジメチル - 2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 14, 15, 16, 17 - テトラデカヒドロ - 1H - シクロペンタ [a] フェナントレン - 3 - オール (900 mg、2.94 mmol、1 当量) の溶液に、(1, 1 - ジアセトキシ - 3 - オキソ - 1 λ⁵, 2 - ベンズヨードキソール - 1 - イル) アセテート (2.49 g、5.87 mmol、2 当量) を加えた。その混合物を 25℃ で 3 時間攪拌した。続いて、その反応混合物を飽和 NaHCO₃ 水溶液 (25 mL) 及び Na₂S₂O₃ (25 mL) でクエンチし、DCM (30 mL × 2) で抽出した。有機層を合わせ、ブライン (50 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥し、ろ過し、濃縮した。その残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー (ISCO (登録商標)、25 g SepaFlash (登録商標) Silica Flash Column、0 → 30% の酢酸エチル / 石油エーテルのグラジエントという溶離剤、30 mL / 分) によって精製して、(3R, 5R, 8R, 9R, 10S, 13S, 14S, 17S) - 3 - ヒドロキシ - 3, 13 - ジメチル - 2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 14, 15, 16, 17 - テトラデカヒドロ - 1H - シクロペンタ [a] フェナントレン - 17 - カルバルデヒド (480 mg、収率 54%) を無色油として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 9.77 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 2.36 - 2.26 (m, 1H), 2.14 - 2.08 (m, 1H), 2.02 - 1.96 (m, 1H), 1.90 - 1.68 (m, 10H), 1.53 - 1.44 (m, 3H), 1.30 - 1.20 (m, 9H), 1.13 - 1.05 (m, 3H), 0.75 (s, 3H).

【0 2 6 7】

(3R, 5R, 8R, 9R, 10S, 13S, 14S, 17S) - 17 - [シクロプロピル (ヒドロキシ) メチル] - 3, 13 - ジメチル - 2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 14, 15, 16, 17 - テトラデカヒドロ - 1H - シクロペンタ [a] フェナントレン - 3 - オールの調製

【化 1 1 2】



【0 2 6 8】

THF (10 mL) 中の (3R, 5R, 8R, 9R, 10S, 13S, 14S, 17S) - 3 - ヒドロキシ - 3, 13 - ジメチル - 2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 14, 15, 16, 17 - テトラデカヒドロ - 1H - シクロペンタ [a] フェナントレン - 17 - カルバルデヒド (480 mg、1.58 mmol、1 当量) の溶液に、ブromo (シクロプロピル) マグネシウム (THF 中 1.0 M、7.8 mL、5 当量) を -78℃ で加えた。得られた混合物を 25℃ で 16 時間攪拌してから、飽和 NH₄Cl 水溶液 (50 mL) でクエンチし、EtOAc (50 mL × 2) で抽出した。合わせた有機層をブライン (50 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥し、ろ過し、濃縮した。その残

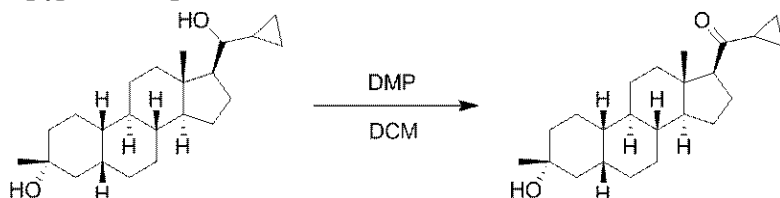
渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（ISCO（登録商標）、4 g Sepa Flash（登録商標）Silica Flash Column、0→20%の酢酸エチル／石油エーテルのグラジエントという溶離剤、20 mL／分）によって精製して、（3R, 5R, 8R, 9R, 10S, 13S, 14S, 17S）-17-〔シクロプロピル（ヒドロキシ）メチル〕-3, 13-ジメチル-2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ〔a〕フェナントレン-3-オール（450 mg、収率82%）を白色固体として得た。

【0269】

シクロプロピル-〔（3R, 5R, 8R, 9R, 10S, 13S, 14S, 17S）-3-ヒドロキシ-3, 13-ジメチル-2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ〔a〕フェナントレン-17-イル〕メタノンの調製

10

【化113】



【0270】

DCM（25 mL）中の（3R, 5R, 8R, 9R, 10S, 13S, 14S, 17S）-17-〔シクロプロピル（ヒドロキシ）メチル〕-3, 13-ジメチル-2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ〔a〕フェナントレン-3-オール（450 mg、1.30 mmol、1当量）の溶液に、（1, 1-ジアセトキシ-3-オキソ-1λ⁵, 2-ベンズヨードキソール-1-イル）アセテート（1.10 g、2.60 mmol、2当量）を加えた。得られた混合物を25℃で3時間攪拌してから、飽和NaHCO₃水溶液（20 mL）でクエンチし、DCM（20 mL×2）で抽出した。合わせた有機層をブライン（20 mL）で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、ろ過し、濃縮した。その残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（ISCO（登録商標）、12 g Sepa Flash（登録商標）Silica Flash Column、20 mL／分において、0→20%の酢酸エチル／石油エーテルのグラジエントで溶出）によって精製して、シクロプロピル-〔（3R, 5R, 8R, 9R, 10S, 13S, 14S, 17S）-3-ヒドロキシ-3, 13-ジメチル-2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ〔a〕フェナントレン-17-イル〕メタノン（270 mg、収率60%）を白色固体として得た。LCMS（ESI） m/z,

20

C₂₃H₃₆O₂: 計算値 344.27, 実測値 (M+H)⁺: 345.1.

¹H NMR (400 Hz, CDCl₃) δ (ppm) 2.78 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 2.29-2.17 (m, 1H), 2.15-2.08 (m, 1H), 1.94-1.77 (m, 4H), 1.69-1.57 (m, 9H), 1.57-1.48 (m, 2H), 1.36-1.23 (m, 8H), 1.12-1.05 (m, 3H), 1.03-0.78 (m, 4H), 0.59 (s, 3H). ¹³C NMR (100 Hz, CDCl₃) δ (ppm) 211.30, 72.11, 64.58, 55.71, 44.80, 41.77, 41.14, 40.30, 39.22, 37.68, 34.73, 34.48, 31.37, 26.49, 26.08, 25.73, 25.44, 24.31, 22.20, 21.37, 13.74, 11.14, 10.70.

30

40

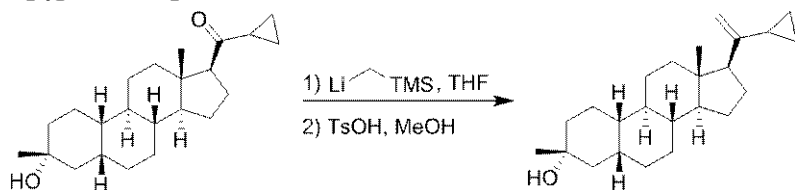
【0271】

（3R, 5R, 8R, 9R, 10S, 13S, 14S, 17S）-17-（1-シクロ

50

プロピルビニル) - 3, 13-ジメチル-2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ [a] フェナントレン-3-オール

【化114】



10

【0272】

THF (10 mL) 中のシクロプロピル-[(3R, 5R, 8R, 9R, 10S, 13S, 14S, 17S)-3-ヒドロキシ-3, 13-ジメチル-2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ [a] フェナントレン-17-イル] メタノン (140 mg、0.41 mmol、1 当量) の溶液に、トリメチルシリルメチルリチウム (ペンタン中 0.56 M、7.3 mL、10 当量) を -40℃ で加えた。その混合物を 25℃ まで昇温し、25℃ で 16 時間攪拌した。続いて、得られた混合物を濃縮し、その残渣を MeOH (5 mL) で希釈した。得られた混合物を 4-メチルベンゼンスルホン酸 (706 mg、4.10 mmol、10 当量) に加えてから、25℃ で 1 時間攪拌した。その反応混合物を飽和 NaHCO₃ 水溶液 (10 mL) で希釈し、EtOAc (10 mL × 2) で抽出した。合わせた有機層をブライン (10 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥し、ろ過し、濃縮した。その残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー (ISCO (登録商標)、4 g SepaFlash (登録商標) Silica Flash Column、0→10% の酢酸エチル/石油エーテルのグラジエントという溶離剤、20 mL/分) によって精製して、(3R, 5R, 8R, 9R, 10S, 13S, 14S, 17S)-17-(1-シクロプロピルビニル)-3, 13-ジメチル-2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ [a] フェナントレン-3-オール (135 mg、収率 96%) を無色油として得た。LCMS (ESI) m/z, C₂₄H₃₈O: 計算値 342.29, 実測値 [M-OH]⁺: 325.2. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 4.63-4.61 (m, 2H), 2.28-2.17 (m, 1H), 1.98-1.92 (m, 1H), 1.91-1.79 (m, 4H), 1.74-1.64 (m, 4H), 1.48-1.41 (m, 4H), 1.32-1.18 (m, 11H), 1.11-0.99 (m, 3H), 0.76-0.28 (m, 8H).

20

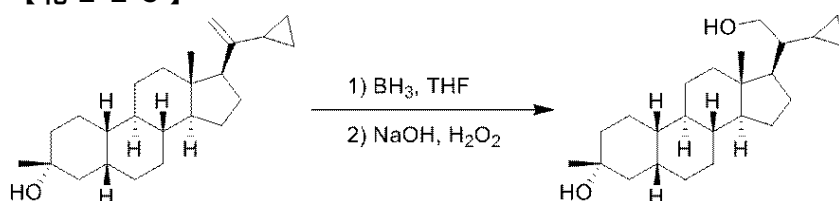
30

【0273】

(3R, 5R, 8R, 9R, 10S, 13S, 14S, 17S)-17-(1-シクロプロピル-2-ヒドロキシーエチル)-3, 13-ジメチル-2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ [a] フェナントレン-3-オール

40

【化115】



【0274】

THF (15 mL) 中の (3R, 5R, 8R, 9R, 10S, 13S, 14S, 17S)-17-(1-シクロプロピルビニル)-3, 13-ジメチル-2, 4, 5, 6, 7,

50

8, 9, 10, 11, 12, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ [a] フェナントレン-3-オール (135 mg、0.40 mmol、1 当量) の溶液に、 $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ (THF 中 1.0 M、4.0 mL、10 当量) を加えた。その混合物を 25℃ で 2 時間攪拌した後、 NaOH 水溶液 (2.8 M、4.0 mL、28 当量) を 0℃ で滴下してから、 H_2O_2 (4.65 g、41.0 mmol、4.0 mL、 H_2O 中 30%、104 当量) を滴下した。その混合物を 25℃ で、さらに 16 時間攪拌し、 EtOAc (20 mL × 2) で抽出した。合わせた有機層を $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 水溶液 (10%、20 mL)、ブライン (20 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥し、ろ過し、濃縮した。その残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー (ISCO (登録商標)、4 g SepaFlash (登録商標) Silica Flash Column、20 mL/分において、0→50%の酢酸エチル/石油エーテルのグラジエントで溶出) によって精製して、(3R, 5R, 8R, 9R, 10S, 13S, 14S, 17S)-17-(1-シクロプロピルビニル)-3, 13-ジメチル-2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ [a] フェナントレン-3-オール (140 mg、収率 97%) を白色固体として得た。

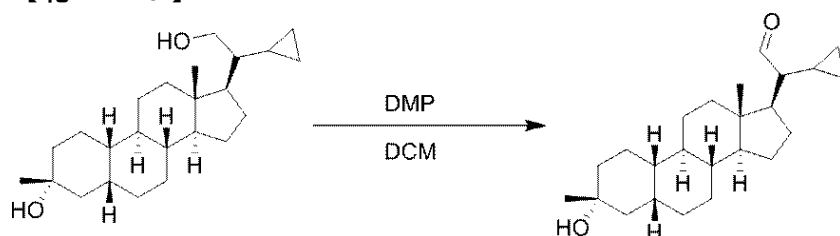
10

【0275】

2-シクロプロピル-2-[(3R, 5R, 8R, 9R, 10S, 13S, 14S, 17S)-3-ヒドロキシ-3, 13-ジメチル-2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ [a] フェナントレン-17-イル] アセトアルデヒドの調製

20

【化116】



【0276】

DCM (10 mL) 中の (3R, 5R, 8R, 9R, 10S, 13S, 14S, 17S)-17-(1-シクロプロピル-2-ヒドロキシ-エチル)-3, 13-ジメチル-2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ [a] フェナントレン-3-オール (140 mg、0.39 mmol、1 当量) の溶液に、(1, 1-ジアセトキシ-3-オキソ-1λ⁵, 2-ベンズヨードキソール-1-イル) アセテート (330 mg、0.78 mmol、0.24 mL、2 当量) を加えた。その混合物を 25℃ で 3 時間攪拌してから、飽和 NaHCO_3 (10 mL) でクエンチし、 EtOAc (20 mL × 2) で抽出した。有機層を合わせ、ブライン (10 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、ろ過し、濃縮した。その残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー (ISCO (登録商標)、4 g SepaFlash (登録商標) Silica Flash Column、0→20%の酢酸エチル/石油エーテルのグラジエントという溶離剤、20 mL/分) によって精製して、2-シクロプロピル-2-[(3R, 5R, 8R, 9R, 10S, 13S, 14S, 17S)-3-ヒドロキシ-3, 13-ジメチル-2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ [a] フェナントレン-17-イル] アセトアルデヒド (70 mg、収率 50%) を無色油として得た。

30

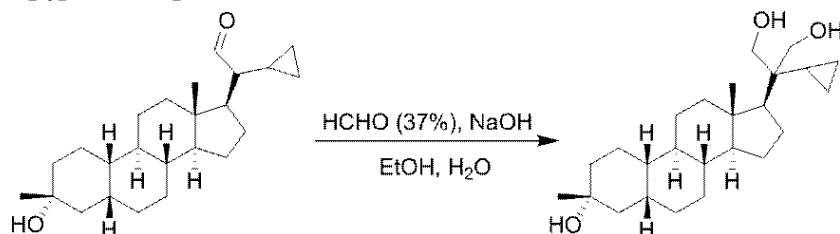
40

【0277】

2-シクロプロピル-2-[(3R, 5R, 8R, 9R, 10S, 13S, 14S, 17S)-3-ヒドロキシ-3, 13-ジメチル-2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ [a] フェナントレン-17-イル] プロパン-1, 3-ジオールの調製

50

【化 1 1 7】



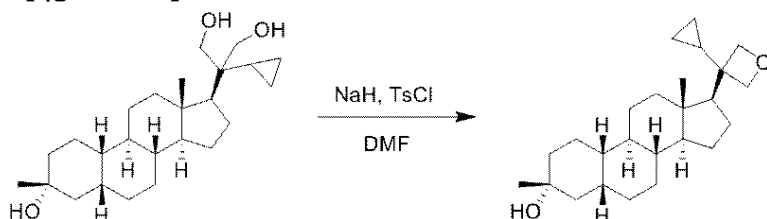
【0 2 7 8】

EtOH (2 mL) 及び H₂O (1.5 mL) 中の 2-シクロプロピル-2-[(3R, 5R, 8R, 9R, 10S, 13S, 14S, 17S)-3-ヒドロキシ-3, 13-ジメチル-2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]フェナントレン-17-イル]アセトアルデヒド (40 mg、0.11 mmol、1 当量) の溶液に、NaOH 水溶液 (1.0 M、0.56 mL、5 当量) 及び HCHO (1.09 g、13.4 mmol、1.33 mL、H₂O 中 37%、120 当量) を加えた。得られた混合物を 25℃ で 16 時間攪拌した。その反応混合物を飽和 NH₄Cl 水溶液 (10 mL) によってクエンチし、EtOAc (10 mL × 2) で抽出した。有機層を合わせ、ブライン (10 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、ろ過し、濃縮した。その残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー (ISCO (登録商標)、4 g SepaFlash (登録商標) Silica Flash Column、0→10% のメタノール/ジクロロメタンのグラジエントという溶離剤、20 mL/分) によって精製して、2-シクロプロピル-2-[(3R, 5R, 8R, 9R, 10S, 13S, 14S, 17S)-3-ヒドロキシ-3, 13-ジメチル-2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]フェナントレン-17-イル]プロパン-1, 3-ジオール (15 mg、収率 23%、純度 66%) を無色油として得た。LCMS (ESI) m/z, C₂₅H₄₂O₃: 計算値 390.31, 実測値 [M-OH]⁺: 373.3. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 3.81-3.75 (m, 1H), 3.57-3.48 (m, 3H), 2.02-1.90 (m, 3H), 1.89-1.70 (m, 7H), 1.69-1.57 (m, 4H), 1.53-1.43 (m, 2H), 1.34-1.22 (m, 8H), 1.21-0.97 (m, 6H), 0.89 (s, 3H), 0.86-0.78 (m, 1H), 0.49-0.27 (m, 4H).

【0 2 7 9】

(3R, 5R, 8R, 9R, 10S, 13S, 14S, 17S)-17-(3-シクロプロピルオキシタン-3-イル)-3, 13-ジメチル-2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]フェナントレン-3-オールの調製

【化 1 1 8】



【0 2 8 0】

DMF (2 mL) 中の 2-シクロプロピル-2-[(3R, 5R, 8R, 9R, 10S, 13S, 14S, 17S)-3-ヒドロキシ-3, 13-ジメチル-2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シ

クロペンタ [a] フェナントレン-17-イル] プロパン-1, 3-ジオール (10 mg、0.026 mmol、1 当量) の溶液に、NaH (5.2 mg、0.13 mmol、鉱油中 60%、5 当量) を 0℃ で加えた。その混合物を 0℃ で 0.5 時間攪拌した後、4-メチルベンゼンスルホニルクロリド (7.4 mg、0.040 mmol、1.5 当量) を 0℃ で加えた。その混合物を 25℃ で 16 時間攪拌してから、飽和 NH₄Cl 水溶液 (10 mL) でクエンチし、EtOAc (10 mL × 2) で抽出した。有機層を合わせ、ブライン (10 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、ろ過し、濃縮した。その粗生成物を別バッチと合わせ、分取-TLC (SiO₂、石油エーテル/酢酸エチル = 3/1) によって精製して、(3R, 5R, 8R, 9R, 10S, 13S, 14S, 17S)-17-(3-シクロプロピルオキシタン-3-イル)-3, 13-ジメチル-2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ [a] フェナントレン-3-オール (5.2 mg、収率 19%) を得た。LC MS (ESI) m/z, C₂₅H₄₀O₂: 計算値 372.30, 実測値 [M-OH]⁺: 355.2. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 4.71 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.43 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.10-4.05 (m, 2H), 2.13-2.04 (m, 2H), 2.00-1.90 (m, 1H), 1.88-1.79 (m, 3H), 1.76-1.65 (m, 2H), 1.47-1.35 (m, 6H), 1.30-1.22 (m, 9H), 1.15-0.96 (m, 5H), 0.74-0.41 (m, 8H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 78.99, 75.26, 72.08, 56.17, 55.54, 44.86, 43.53, 41.26, 41.19, 40.36, 39.60, 37.65, 34.74, 34.52, 31.43, 26.46, 26.00, 25.59, 25.41, 24.47, 24.08, 17.26, 12.74, 3.74, 1.63.

10

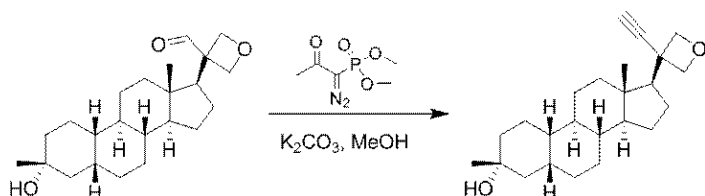
20

【0281】

実施例 22: (3R, 5R, 8R, 9R, 10S, 13S, 14S, 17S)-17-(3-エチニルオキシタン-3-イル)-3, 13-ジメチル-2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ [a] フェナントレン-3-オール

30

【化 119】



【0282】

(3R, 5R, 8R, 9R, 10S, 13S, 14S, 17S)-17-(3-エチニルオキシタン-3-イル)-3, 13-ジメチル-2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ [a] フェナントレン-3-オールの調製

40

【0283】

MeOH (6 mL) 中の 3-[(3R, 5R, 8R, 9R, 10S, 13S, 14S, 17S)-3-ヒドロキシ-3, 13-ジメチル-2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ [a] フェナントレン-17-イル] オキシタン-3-カルバルデヒド (190 mg、0.53 mmol、1 当量) 及び K₂CO₃ (145 mg、1.05 mmol、2 当量) の溶液に、1-ジアゾ-1-ジメトキシホスホリル-プロパン-2-オン (111 mg、0.58 mmol、1.1 当量) を 0℃ で加えた。得られた混合物を 20℃ で 3 時間攪拌してから、

50

ろ過し、そのろ液を減圧下で濃縮した。その残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（ISCO（登録商標）、24 g SepaFlash（登録商標）Silica Flash Column、20 mL / 分において、0→30%の酢酸エチル／石油エテルのグラジエントで溶出）によって精製して、（3R, 5R, 8R, 9R, 10S, 13S, 14S, 17S）-17-（3-エチニルオキセタン-3-イル）-3, 13-ジメチル-2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ [a] フェナントレン-3-オール（120 mg、収率63.5%）を白色固体として得た。LCMS（ESI）m/z, C₂₄H₃₆O₂: 計算値 356.27, 実測値 [M-OH]⁺: 339.3. ¹H NMR（400 MHz, CDCl₃）δ（ppm）4.74-4.70（m, 4H）, 2.46（s, 1H）, 2.04-1.07（m, 27H）, 0.71（s, 3H）。¹³C NMR（100 MHz, CDCl₃）δ（ppm）87.53, 81.95, 81.39, 73.63, 72.04, 55.10, 55.00, 44.03, 41.19, 40.35, 39.59, 39.28, 37.74, 34.77, 34.53, 31.41, 26.46, 26.05, 25.43, 23.84, 23.69, 13.35.

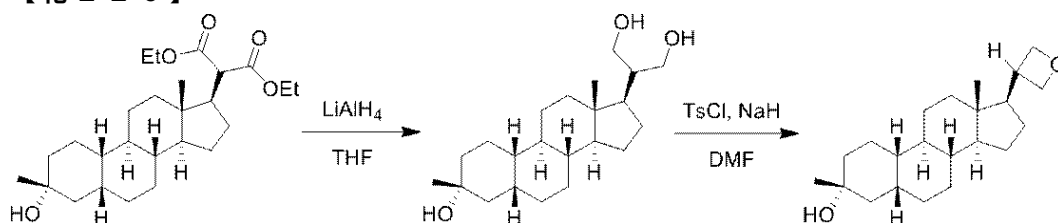
10

【0284】

実施例23:（3R, 5R, 8R, 9R, 10S, 13S, 14S, 17R）-17-（オキセタン-3-イル）-3, 13-ジメチル-2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ [a] フェナントレン-3-オール

20

【化120】



【0285】

30

ジエチル2-[(3R, 5R, 8R, 9R, 10S, 13S, 14S, 17R)-3-ヒドロキシ-3, 13-ジメチル-2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ [a] フェナントレン-17-イル] プロパンジオエートの代わりに、ジエチル2-（シクロプロピルメチル）-2-[(3R, 5R, 8R, 9R, 10S, 13S, 14S, 17S)-3-ヒドロキシ-3, 13-ジメチル-2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ [a] フェナントレン-17-イル] プロパンジオエートを使用して、（3R, 5R, 8R, 9R, 10S, 13S, 14S, 17S）-17-〔3-（シクロプロピルメチル）オキセタン-3-イル〕-3, 13-ジメチル-2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ [a] フェナントレン-3-オールの合成について本明細書で説明されているようにして、（3R, 5R, 8R, 9R, 10S, 13S, 14S, 17R）-17-（オキセタン-3-イル）-3, 13-ジメチル-2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 14, 15, 16, 17-テトラデカヒドロ-1H-シクロペンタ [a] フェナントレン-3-オール（12 mg、白色固体）を調製した。LCMS（ESI）m/z, C₂₂H₃₆O₂: 計算値 332.27, 実測値 [M-OH]⁺: 315.3. ¹H NMR（400 MHz, CDCl₃）δ（ppm）4.72-4.69（m, 2H）, 4.57-4.49（m, 2H）, 3.14-3.04（m, 1H）, 1.82-1.63（m, 7H）, 1.49-1.03（m, 21H）, 0.55（s, 3H）。¹³C

40

50

NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 77.24, 72.03, 54.55, 54.41, 42.83, 41.59, 41.17, 40.36, 38.76, 37.86, 36.69, 34.79, 34.52, 31.40, 26.43, 26.14, 25.47, 25.35, 25.18, 24.29, 13.06.

【0286】

アッセイ方法

本発明で提供する化合物は、様々なアッセイで評価できる。ここでは、電気生理学におけるパッチクランプアッセイを説明する。

【0287】

細胞電気生理学を用いて、GABA受容体モジュレーターの薬理特性を測定した。GABA_Aチャンネルを、本明細書に記載されている安定な細胞株で発現させる。そのヒトGABA_Aチャンネルを発現させるのに使用する親細胞株は、その標的タンパク質の誘導発現を補佐するためのテトラサイクリンリプレッサータンパク質を発現するヒト胎児腎 (HEK293) 細胞株である。

【0288】

GABA_A α4β3δ細胞株では、そのα4サブユニット及びβ3サブユニットは、テトラサイクリン誘導発現系の制御下にあり、その一方で、δサブユニットは、構成的に発現される。GABA_A α1β2γ2細胞株では、α1サブユニット及びβ2サブユニットは、テトラサイクリン誘導発現系の制御下にあり、その一方で、γ2サブユニットは、構成的に発現される。

【0289】

SynroPatch自動プラットフォームをポジティブアロステリックモジュレーター (PAM) モードで用いて、GABA_A α1β2γ2及びGABA_A α4β3δに対する化合物の評価を行った。そのプレート全体にわたって、20 nM、62 nM、185 nM、555 nM、1667 nM及び5000 nMという6つの濃度を試験し、1ウェル当たり1つの濃度の化合物とした。それぞれの濃度の化合物当たり、3細胞以上を得た。

【0290】

SynroPatch 384 PEを用いて、自動パッチクランプの記録を行った。PatchController 384 V1.6.6及びData Controller V1.6.0によって、電圧プロトコルの生成及びデータ取得を行った。アッセイ中には、-80 mVの定常状態電圧パルスを印加した。

【0291】

重ねて付加するプロトコルを使用し、そのプロトコルでは、γ-アミノ酪酸 (GABA) を速やかに適用してから、その細胞から洗い流した。ポジティブアロステリックモジュレーター活性 (PAM) を試験するために、まず、コントロールとして、かつ活性化再現性を示すために、EC₂₀のアゴニストGABA (EC₂₀: GABA_A α4β3δチャンネルでは10 μM、GABA_A α1β2γ2チャンネルでは14 μMのGABA) を2回適用し (1回目と2回目の間に、洗浄工程を入れた)、続いて、試験化合物を1~2分プレインキュベートしてから、試験化合物の存在下で、EC₂₀のGABAを再度適用した。最後に、さらに洗浄工程を行った後、最大値のGABA (10 mM) を適用した。

【0292】

化合物プレートに対するコントロールPAMとして、アロプレグナノロン濃度応答を試験した。(I_{comp}/I_{control}) - 1という式 (式中、I_{comp}は、化合物の存在下における電流振幅であり、I_{control}は、EC₂₀のGABAのみの存在下における電流振幅である) を用いて、増加倍率を求めた。これにより、EC₅₀濃度-応答曲線を構築し、その曲線では、0は、PAM活性がないことを表し、0超は、PAM活性があることを表す。

10

20

30

40

50

【0293】

($I_{MaxComp} / I_{AveMaxAll}$) $\times 100$ という式 ($I_{MaxComp}$ は、各化合物における電流の個別の最大増加倍率であり、 $I_{AveMaxAll}$ は、アロプレグナノロンの存在下で得られた最大増加倍率の平均である) を用いて、各化合物の最大 % E_{max} を求める。続いて、得られた % E_{max} 値を平均する。化合物及びアロプレグナノロンの値は、同じ化合物の回で試験した別々の細胞から得た。化合物のそれぞれ、及びポジティブコントロールであるアロプレグナノロンに対して、2つの GABAA サブタイプを試験した。

【0294】

得られた EC_{50} 値及び % E_{max} (アロプレグナノロンに対する値) が表 2 にまとめられている。

【表 2】

表 2. GABAA 受容体に対して、PAM モードで試験した化合物の EC_{50} (μM) 及び E_{max} (アロプレグナノロンに対する値)

実施例	GABAA $\alpha 1 \beta 2 \gamma 2$	GABAA $\alpha 4 \beta 3 \delta$
	PAM EC_{50} (μM) % E_{max} (アロプレグナノロンに対する値)	PAM EC_{50} (μM) % E_{max} (アロプレグナノロンに対する値)
アロプレグナノロン	A	+++
1	B	+
2	C	+++
3	C	+
5	B	++
6	A	+++
7	B	+++
9	A	+++
10	A	+++
13	C	+++
14	C	++
15	A	+++
18	A	+++
19	A	+++
20	A	+++
21	B	+++
22	A	+++
23	A	++

EC_{50} (nM) の範囲: A: $EC_{50} < 500$ 、B: $500 < EC_{50} < 1000$ 、C: $1000 < EC_{50} < 1500$ 、D: $1500 < EC_{50}$

% E_{max} の範囲 (アロプレグナノロンに対する値): +++: $E_{max} > 90\%$ 、++: $90\% > E_{max} > 50\%$ 、+: $E_{max} < 50\%$

10

20

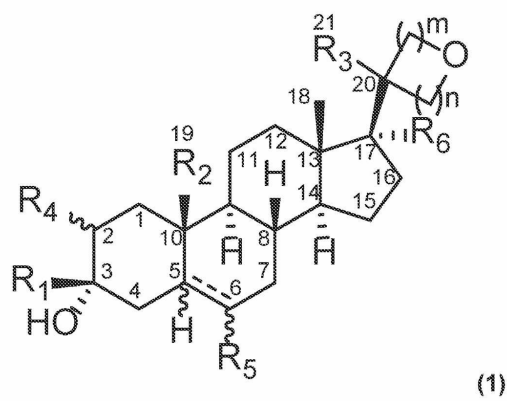
30

40

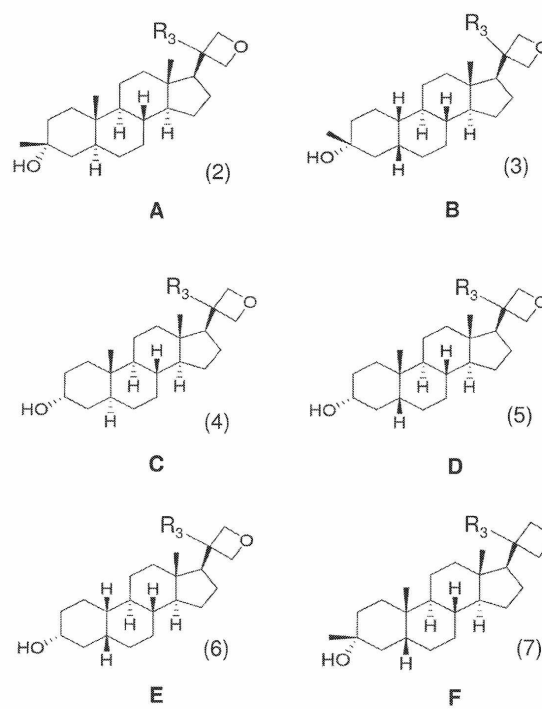
50

【図面】

【図 1】



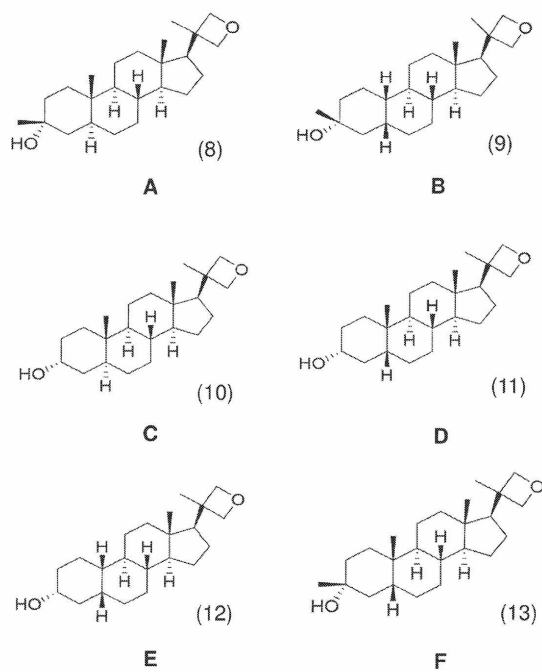
【図 2】



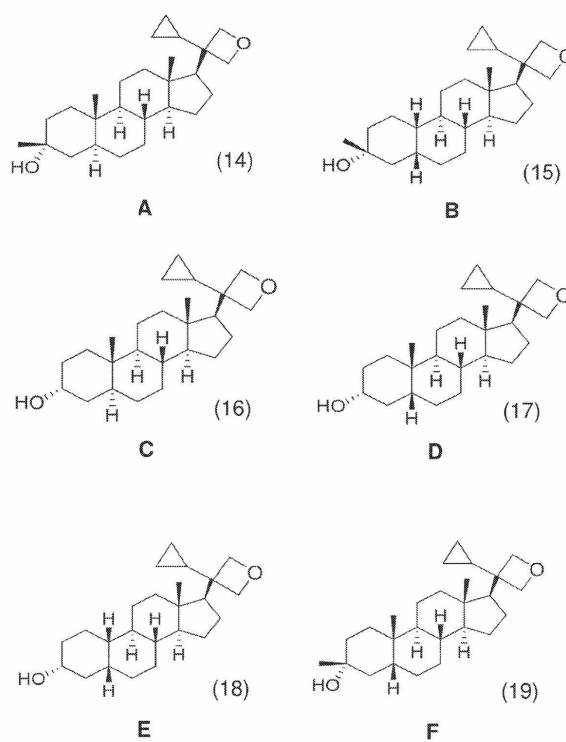
10

20

【図 3】



【図 4】

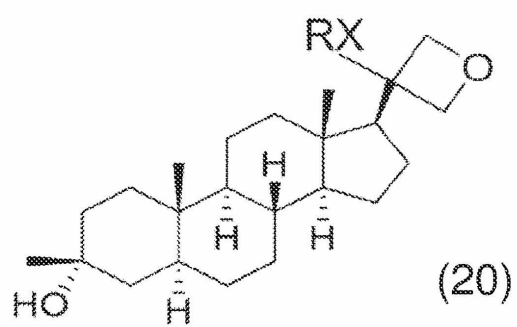


30

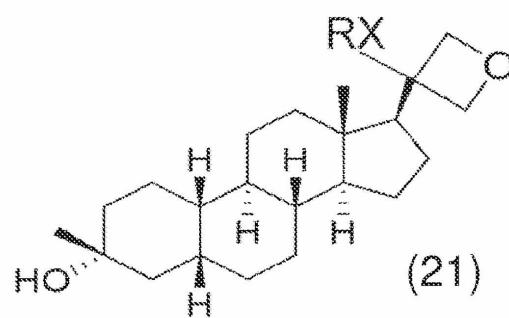
40

50

【図 5 A】

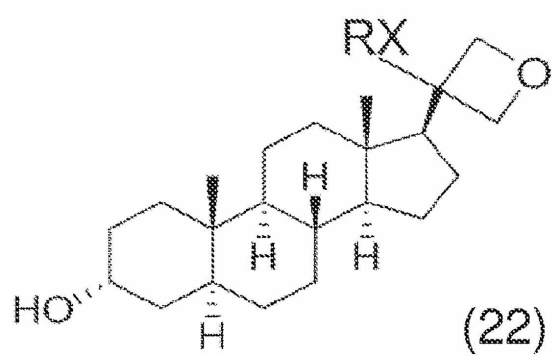


【図 5 B】

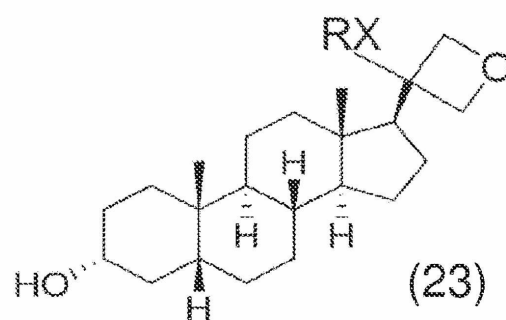


10

【図 5 C】



【図 5 D】



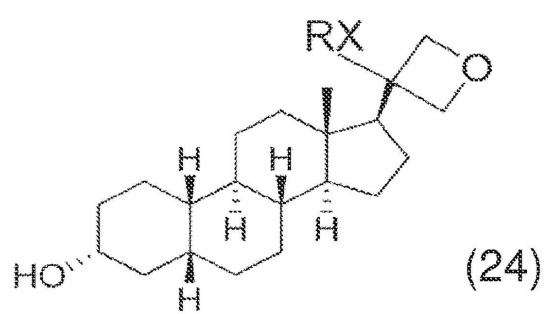
20

30

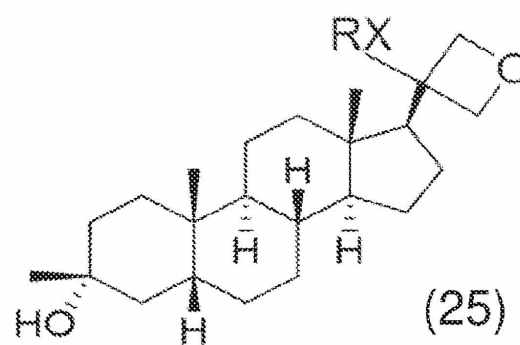
40

50

【図 5 E】

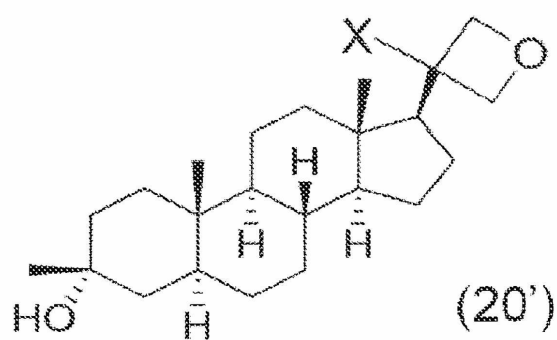


【図 5 F】

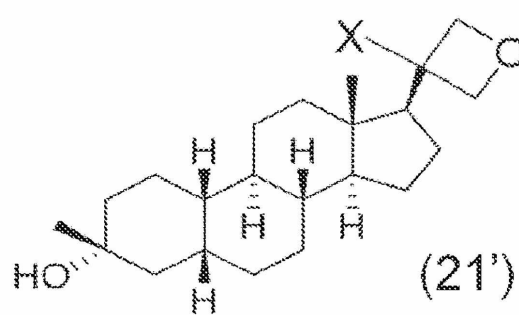


10

【図 5 G】

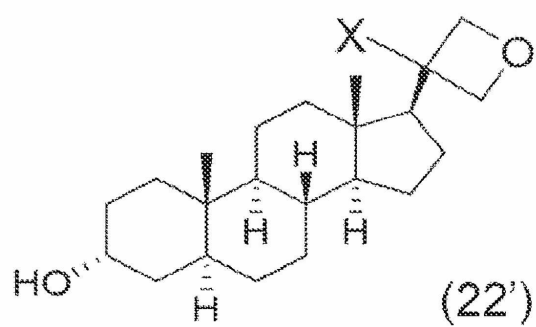


【図 5 H】

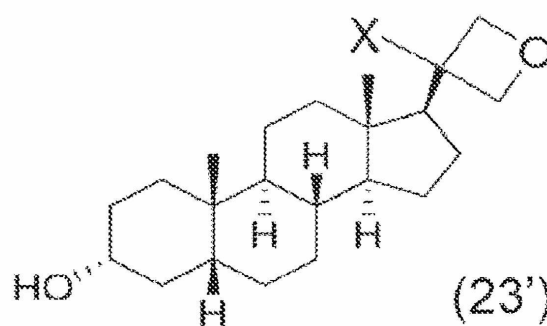


20

【図 5 I】



【図 5 J】

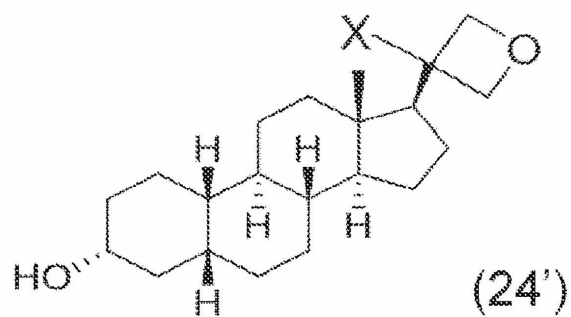


30

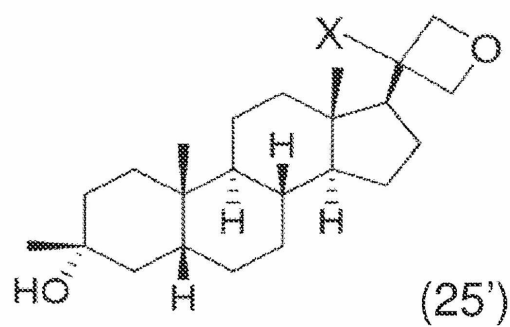
40

50

【図 5 K】

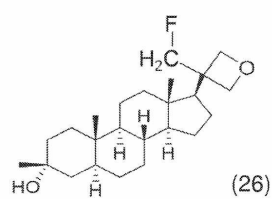


【図 5 L】

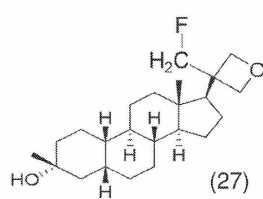


10

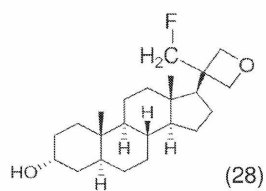
【図 6】



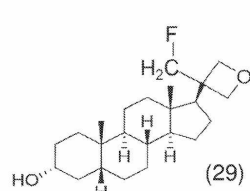
A



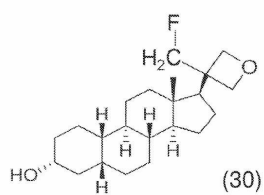
B



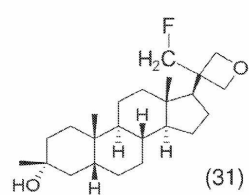
C



D

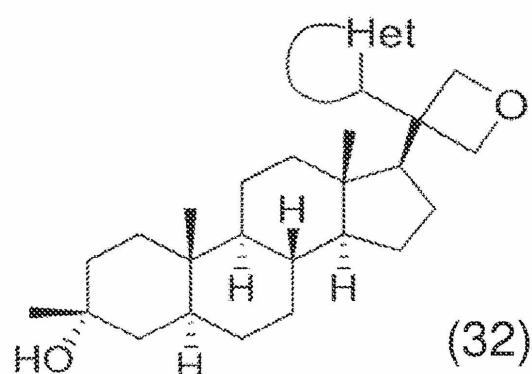


E



F

【図 7 A】



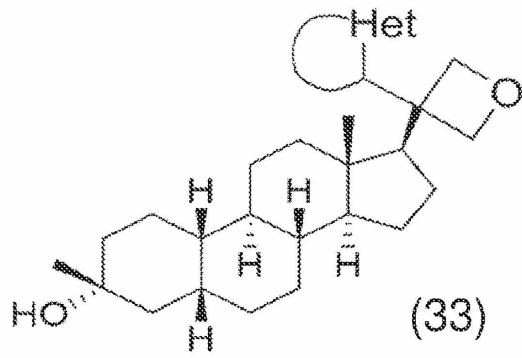
20

30

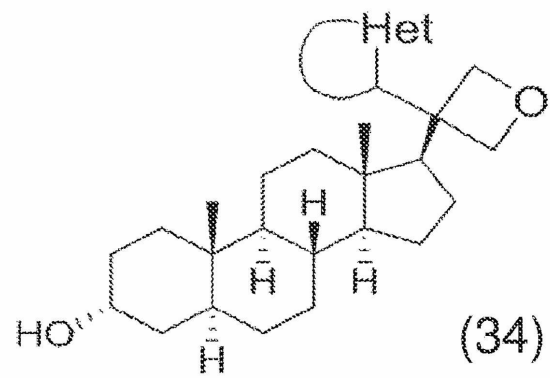
40

50

【図 7 B】

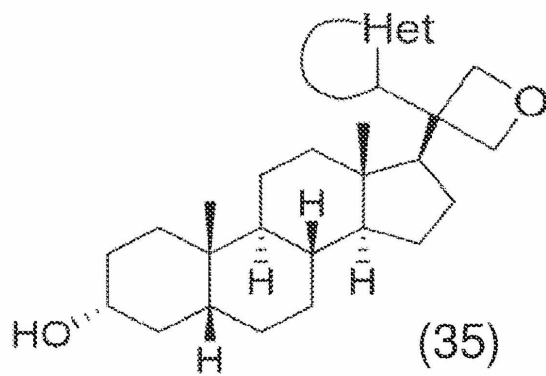


【図 7 C】

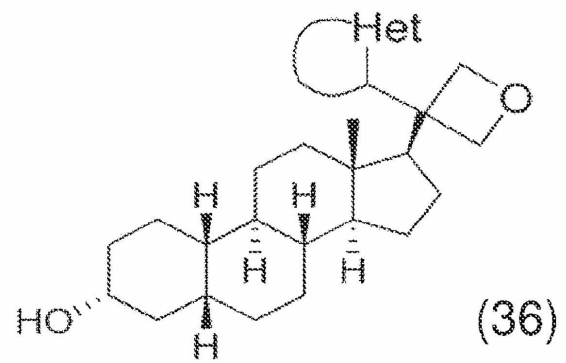


10

【図 7 D】



【図 7 E】



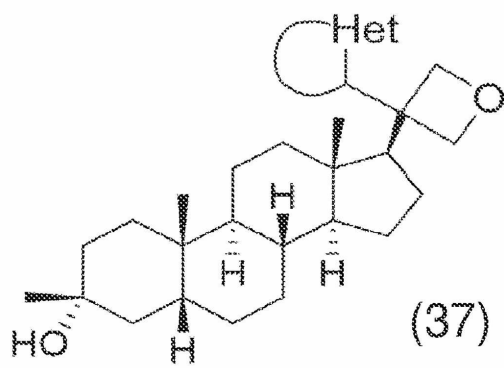
20

30

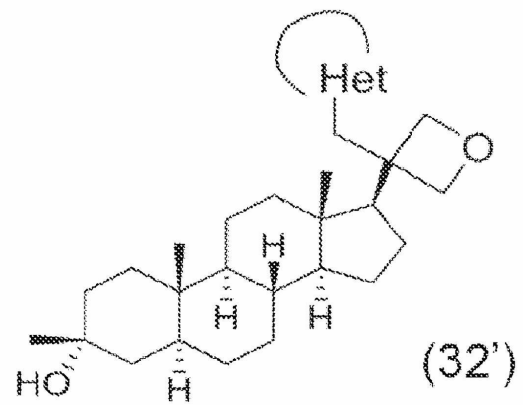
40

50

【図 7 F】

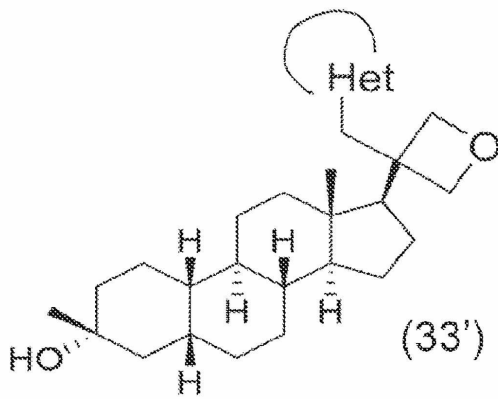


【図 7 G】

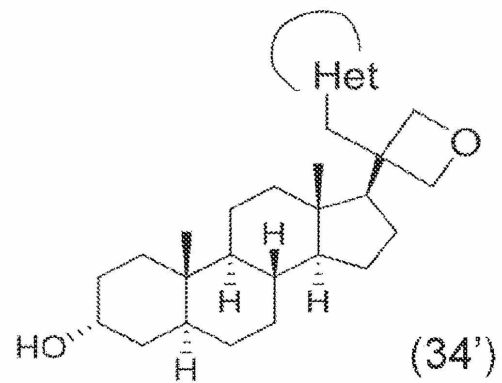


10

【図 7 H】



【図 7 I】



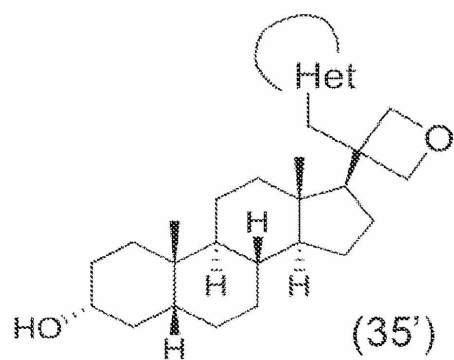
20

30

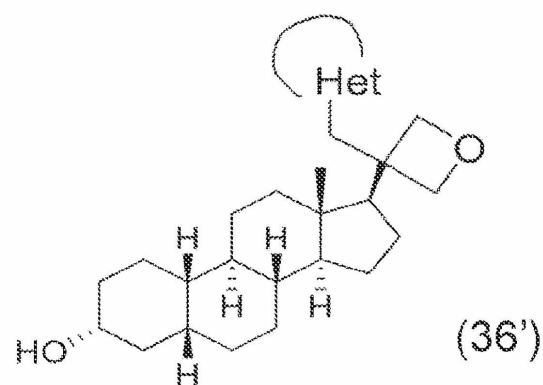
40

50

【図 7 J】

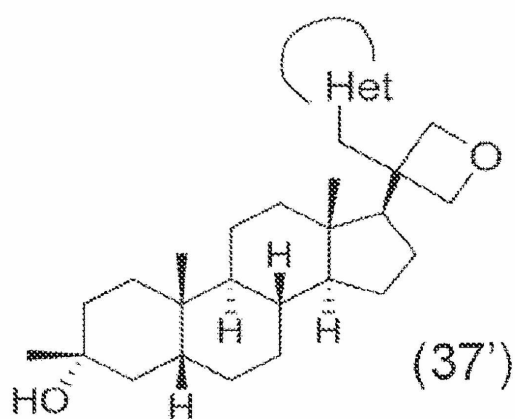


【図 7 K】

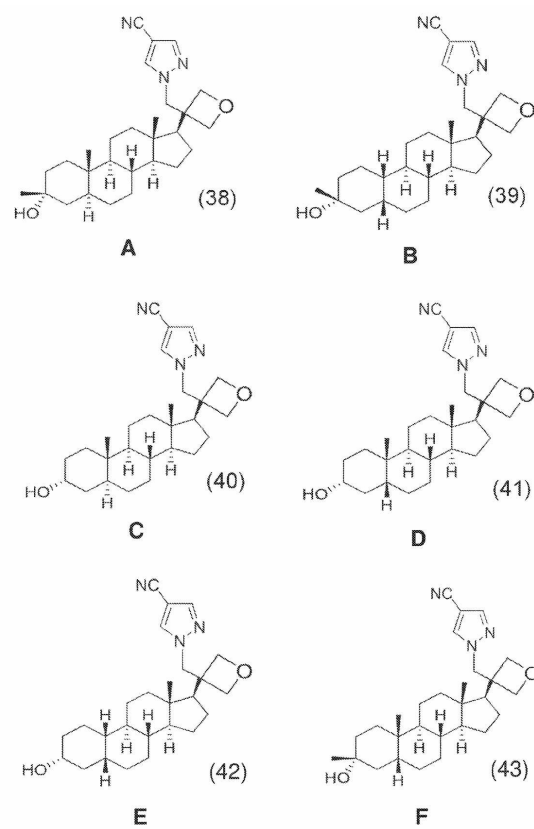


10

【図 7 L】



【図 8】



20

30

40

50

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 21/13112

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC - C07J 13/00; C07J 31/00; C07J 41/00 (2021.01)

CPC - C07J 13/007; C07J 31/006; C07J 41/0005

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

See Search History document

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

See Search History document

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

See Search History document

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2017/156103 A1 (SAGE THERAPEUTICS INC) 14 September 2017 (14.09.2017), especially: pg 2, para 2; pg 8, Compound 20.	1-3, 21-26
A	METCALF et al. "Indices of ovulation: Comparison of Plasma and Salivary Levels of Progesterone with Urinary Pregnenediol", J. Endocr. 1984. Vol. 100, pp 75-80, especially: abstract.	1-3, 21-26
A	PubChem-CID-57390981, Modify Date: 6 March 2021 (06.03.2021), pg 2, Fig.	1-3, 21-26
A	PubChem-SID-275053753, Modify Date: 21 November 2016 (21.11.2016), pg 2, Fig.	1-3, 21-26
P/X	US 2020/0377547 A1 (SAGE THERAPEUTICS INC) 3 December 2020 (03.12.2020), especially: para [0588], Scheme, formula 28-7.	1-3, 21-26

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"D" document cited by the applicant in the international application

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

12 March 2021

Date of mailing of the international search report

APR 13 2021

Name and mailing address of the ISA/US

Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents

P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450

Facsimile No. 571-273-8300

Authorized officer

Lee Young

Telephone No. PCT Helpdesk: 571-272-4300

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2019)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 21/13112

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☒ Claims Nos.: 4-20, 27-33
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

テーマコード (参考)

A 6 1 P	25/18	(2006.01)	A 6 1 P	25/18	
A 6 1 P	25/16	(2006.01)	A 6 1 P	25/16	
A 6 1 P	25/28	(2006.01)	A 6 1 P	25/28	
A 6 1 P	25/30	(2006.01)	A 6 1 P	25/30	
A 6 1 P	25/08	(2006.01)	A 6 1 P	25/08	
A 6 1 P	25/04	(2006.01)	A 6 1 P	25/04	
A 6 1 P	25/02	(2006.01)	A 6 1 P	25/02	1 0 1
A 6 1 P	25/00	(2006.01)	A 6 1 P	25/00	
A 6 1 P	29/00	(2006.01)	A 6 1 P	29/00	
A 6 1 P	25/14	(2006.01)	A 6 1 P	25/14	
A 6 1 P	25/22	(2006.01)	A 6 1 P	25/22	
A 6 1 P	25/32	(2006.01)	A 6 1 P	25/32	
A 6 1 P	25/36	(2006.01)	A 6 1 P	25/36	
A 6 1 P	27/16	(2006.01)	A 6 1 P	27/16	
A 6 1 P	9/10	(2006.01)	A 6 1 P	9/10	
A 6 1 P	9/00	(2006.01)	A 6 1 P	9/00	
A 6 1 P	13/06	(2006.01)	A 6 1 P	13/06	

MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,N
E,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,
CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,IT,JO,JP,K
E,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,N
G,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,
TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

(72)発明者 シュー, リャンホン

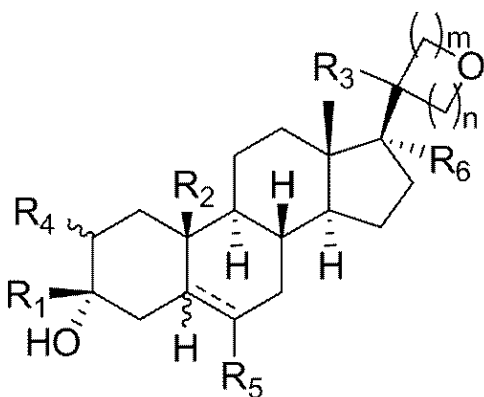
アメリカ合衆国 ノースカロライナ 2 7 7 0 1, ダーラム, コーコラン ストリート 1 1 0,
ウィーワーク ワン シティ センター, ユニット 0 5 - 1 3 0, ブリー バイオサイエンス
、 インコーポレイテッド 気付

(72)発明者 ジャオ, ギイリン

アメリカ合衆国 ノースカロライナ 2 7 7 0 1, ダーラム, コーコラン ストリート 1 1 0,
ウィーワーク ワン シティ センター, ユニット 0 5 - 1 3 0, ブリー バイオサイエンス
、 インコーポレイテッド 気付

F ターム (参考) 4C086 AA01 AA02 AA03 DA12 MA01 MA04 MA52 MA63 MA66 MA67
NA14 ZA05 ZA06 ZA08 ZA12 ZA15 ZA16 ZA18 ZA21 ZA22 ZA29
ZA34 ZA36 ZC39 ZC54
4C091 AA01 BB01 CC01 DD01 EE02 EE04 FF01 GG01 HH01 JJ01
JJ03 KK01 LL01 MM03 NN01 PA02 PA05 PA07 PB01 PB02 PB03
QQ01 RR08 SS10

【要約の続き】



(1)

【選択図】 図 1